


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV
FÜR
XPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

)F. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM
;IESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF.
\. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF.
JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS
BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN,
OF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG,
OF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECK-
NGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L RIESS IN
RLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN
)NIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE STRASSBURG I. E.

VIERUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 22 ABBILDUNGEN IM TEXT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1906.

Inhalt des vierundfünfzigsten Bandes.

Erstes und zweites Heft

(ausgegeben am 12. Dezember 1905).

Drittes Heft

(ausgegeben am 8. Februar 1906).

Seite

Viertes und fünftes Heft

(ausgegeben am 19. März 1906).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 4. April 1906).

I.

Aus der Medizinischen Klinik zu Greifswald.
Direktor Prof. Dr. O. Minkowski.

Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktionen.

Von
Dr. S. Weber,
Assistent der Klinik.

Noch immer stehen die Ludwigsche und Bowmann-Heidenhainsche Theorie der Harnabsonderung einander gegenüber, ohne daß eine derselben allgemeine Anerkennung gefunden hätte. In der Erweiterung, welche die Filtrationstheorie Ludwigs durch die Ergebnisse der modernen physikalischen Forschung erfahren hat, schien sie geeignet, das normale Geschehen in der Niere restlos auf physikalisch-chemische Vorgänge zurückzuführen. Bewiesen ist diese Theorie aber erst, wenn gezeigt wird, daß die Rückresorption von Wasser zur Einengung des diluierten Glomerulus-Filtrates in den Kanälchen der Niere normaliter in dem nötigen Umfange vor sich geht. Zur physikalischen Theorie aber wird diese Lehre erst durch den Beweis, daß sowohl die Glomerulus-Filtration wie die hypothetische Wasserresorption in den Tubulis mit den Gesetzen vom Osmotischen Drucke usw. im Einklang stehen.

Man hat nun durch eine ganze Reihe scharfsinniger Versuchsanordnungen die Rückresorption von Wasser und festen Stoffen in den Harnkanälchen nachzuweisen versucht.

Ich berichte kurz über die wichtigsten: Sehr zahlreich sind die Versuche durch Belastung des Ureters durch Druckvermehrung im Nierenbecken und in den Harnkanälchen die Rückresorption zu vergrößern bez. herbeizuführen.[1]) Bei übrigens teilweise recht verschiedenen Re-

---

1) Cushny Journ. of Physiol. 27, 429. 1902. Filehne W. Pflüg. Arch. 91 565—628. 1902. 95, 409—446. 1903. Huber, A. Thèse de Paris. 1895. Lindemann, L. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 21, 500. 1897. D. Arch. f. klin. Med. 65, 1—80. 1900. Pfaundler, M. Hofmeisters Beitr. 2, 336—343. 1902. Steyrer, A. Hofmeisters Beitr. 2, 312—335. 1902. Ribbert, Virchows Arch. 93, 169—176. 1883. Bibliotheka Medica C. Heft 4, 1896.

sultaten hat man jedenfalls das Eine nachweisen können, daß unter Umständen in dem abgeschlossenen Gebiete Resorptionen stattfinden können unter durchaus unphysiologischen Bedingungen. Da erhebliche Zirkulationsstörungen bei diesen Versuchen unvermeidlich sind, da ferner im normalen Geschehen eben kein Überdruck im Ureters herrscht, so lassen diese „pathologischen" Experimente keinen Rückschluß auf das normale Verhalten zu.

Nicht minder zahlreich sind die Versuche, die mit Farbstoffinjektionen angestellt wurden, von[1]) Heidenhain, Nußbaum, Ribbert, Dreser, Gurwitsch, Triboudeau, Anten, Sobieransky usw. usw., die aber alle weder für noch gegen die Rückresorption etwas aussagen können, da man einem Farbstoffkörnchen in einer Zelle wohl kaum ansehen kann, von welcher Seite her es in diese gelangt ist.

Wichtiger erscheinen mir die Versuche von Gurwitsch an der Froschniere, die in Anlehnung an die — widerlegten — Versuche von Nußbaum angestellt wurden. Gurwitsch konnte nachweisen, daß nach Unterbindung der Vena advehens — wodurch die Harnkanälchen in ihrer Funktion gestört werden, bez. zu Grunde gehen, die Harnsekretion stockte. Der Rückschluß, der hieraus zu Ungunsten der Resorptionslehre gezogen werden muß, ist ohne weitere Ausführungen klar.

Interessant ist die Versuchsanordnung von Ribbert[2]), die neuerdings von H. Meyer[3]) nachgeprüft und in ihren Ergebnissen bestätigt wurde. Ribbert exstirpierte den Markkegel der Kaninchenniere, entfernte hierdurch den Kanälchenapparat und fand, daß ein diluierter, reichlicher, eiweißarmer Harn abgesondert wurde, den er für reines Glomerulusfiltrat anspricht. Abgesehen von der Schwere des Eingriffes, der durch temporäre Abklemmung der Nierengefäße auch die Glomeruli schädigt, mahnen auch jene Beobachtungen zur besonderen Vorsicht, denen zufolge die Dekapsulation der Niere, keilförmige Excisionen irgend eines Stückes aus der Niere, einen ähnlich diluierten Harn liefern, wie ihn Ribbert erhalten hat. Ribberts Versuche beweisen nicht, daß der Ausfall des Kanälchenapparates die Polyurie erzeugt.

Auf die Untersuchungen über Harnveränderungen bei experimentellen Polyurien, soweit sie zu Schlüssen für oder wider die Rückresorption verwandt wurden, will ich weiter unten eingehen. Hier sei nur einiger Beobachtungen über die Zirkulationsverhältnisse in der Niere gedacht.

---

1) Anten, Arch. intern. de pharmacod. 8, 435—497. 1901. Dreser, Arch. f. exper. Pathol. 29, 303—319. 1892. Ztsehr. f. Biol. 21, 41—66. 1885. Gurwitsch, Pflügers Arch. 91, 71—118. 1902. Heidenhain, Hermanns Handbuch V, 1880. Nussbaum, Pflügers Arch. 16, 139 17, 580. 1877 u. 1878, cf. Adami, Journ. of Physiol. 6, 382. 1885 und Beddard ibid. 28, 20. 1902. Ribbert l. c. Sobieranski, Arch. f. exper. Path. 35, 144-180. 1895. Malys Jahresber. (Autoreferat). 1899, 305. Pflügers Arch. 98, 135—162. 1903. Triboudeau et Bongrand Compt. rend. soc. biol. 1903, 1130.

2) Virchows Arch. 93, 169—176 1883.

3) Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. Naturwissensch. Marburg, 1902.

Seit den Untersuchungen von v. Schröder[1]), Albanese[2]), hompson[3]) und vielen andern wissen wir, daß die Nierentätigkeit in itgehender Unabhängigkeit vom allgemeinen Blutdruck steht, wenn ch oft, so von Albertoni[4]), Hédon-Arrous[5]) usw. Blutdrucheigerungen bei Polyurien beobachtet worden. Die Strömungsschwindigkeit aber scheint doch in weitgehendem Maße durch e Diuretica beeinflußt zu werden. Das geht aus den Versuchen von hwarz[6]) (nach Gottlieb und Magnus[7])), von Paneth[8]), Souza[9]) hervor, die eine vermehrte Strömungsgeschwindigkeit in r vermehrt arbeitenden Niere fanden. In ausgedehntem Maße ist an das von Cohnheim und Roy[10]) erdachte Onkometer zum Studium Zirkulation in den Nieren verwendet worden. BradfortPhilipp[11]). banese[12]), Starling[13]), Gottlieb und Magnus[7]) wiesen mit sem Instrumente nach, das die vermehrte diuretische Leistung meist, er doch nicht ganz gleichsinnig von Volumzunahme der Niere — als weis erhöhter Durchblutung angesehen — begleitet ist. Daß aber erhöhte rnproduktion auch ohne Volumzunahme und letztere ohne Polyurie treten kann, das haben Albanese, Bradford-Philipps, Gottb und Magnus, in neuester Zeit Loewi[14]) bewiesen. Letzterer gte, daß Coffëindiurese auch bei verhinderter Ausdehnungsmöglichkeit Niere eintreten kann, daß aber auch dann die Durchblutung der re, gemessen an der Farbe des Nierenvenenblutes, eine stärkere sei. hrend Gottlieb und Magnus aus ihren Versuchen schlossen, daß rkere Nierendurchblutung ein die Polyurie begleitendes, nicht sie verachendes Phänomen sei, schließt Löwi aus seiner schönen Anordnung, auch da, wo Onkometerausschlag und Polyurie nicht übereinstimmen, letztere eine Folge stärkerer Nierendurchblutung sei. Gibt man nun daß die Coffeïnpolyurie die Folge der Zirkulationsbeschleunigung sei, würde die starke Durchblutung der Reiz sein, auf den die Glomeruli vermehrter Filtration, die Kanälchenzellen mit Lähmung ihrer aktion reagieren, wenn wir dem Gedankengang der Anhänger der trationstheorie folgen. Ist es nun wahrscheinlich, daß die Epilien durch stärkere Blutzufuhr gelähmt werden sollten? Das Gegen-

1) Arch. f. exper. Pathol. 22, 39—61. 1887. 24, 85—108. 1888.

2) Arch. ital. de biol. 16, 285—288. 1891. Arch. f. exper. Pathol. 35, —466. 1895.

3) Journ. of physiol. 25, 487—518. 1900.

4) Zentrbl. f. d. Medicin. Wissensch. 1885 Nr. 8.

5) Compt. rend. soc. biol. 52, 634—635. 1900.

6) Arch. f. exper. Pathol. 43, 1—27. 1900.

7) Ibid. 45, 223—258. 1901.

8) Pflüg. Arch. 39, 519. 1886.

9) Journ. of Phys. 26, 139. 1901.

10) Virchows Arch. 92, 428—448. 1883.

11) Journ. of physiol. 8, 117—132. 1887, 23, 415—496. 1898.

12) l. c.

13) Journ. of physiol. 24, 317—330. 1899.

14) Sitzungsber. d. Gesellsch. Naturwissensch. Marburg. 1904 Nr. 6.

teil scheint mir zuzutreffen. Nach allen Erfahrungen arbeitet eine Zelle um so besser, je besser sie ernährt wird. Die Kanälchenzellen müssen also weit stärker „resorbieren“ oder nach Heidenhein sezernieren.

Sind nun weder die Beobachtungen bei Ureterenabklemmung, Farbstoffiniectionen, Markkegelexstirpation, wie die Zirkulationsverhältnisse bei den Polyurien im Stande, sichere Beweise für das Bestehen der Rückresorption zu geben, so fragt es sich ob dieser Vorgang — einmal angenommen er wäre nachgewiesen — durch die bekannten Gesetze der Osmose erklärbar ist. Wenn man von einem Glomerulusfiltrat ausgeht, welches gegen das Blutserum schwach hypotonisch ist, da es die Colloide nicht enthält, so müssen in den Kanälchen große Mengen Wasser resorbiert werden. Diese Konzentrierung durch eine semipermeable Membran in eine schwach hypertonische Lösung hinein, erfordert einen hydrostatischen Druck von vielen Atmosphären. Dieser ist in den Harnwegen nicht vorhanden, also müssen andere, noch unbekannte Kräfte diese Konzentrationszunahme bedingen. Man ist auf die Zelltätigkeit angewiesen. (J. Tammann[1]), Kiss.[2])) Diese Zelltätigkeit, die Konzentrationsfähigkeit müßte, um aus der Harnstoffkonzentration des Glomerulusfiltrats die des normalen Harnes herzustellen, beim Menschen nach Heidenhains Berechnung etwa 65 Liter täglich betragen. Vorausgesetzt, daß die Kanälchenzellen keinen Harnstoff sezernieren. Soll aber das Glomerulusfiltrat auf die Kochsalzkonzentration des Harns gebracht werden, so brauchten nur etwa 600 ccm resorbiert zu werden. Für die Harnsäure und die Phosphate gelangt man weiter zu anderen Zahlen. Man sieht, sämtliche Kanälchenzellchen als rein resorbierende Zellen aufzufassen, ist ganz unmöglich. In der Tat hat Loewi[3]) wenigstens für die Harnsäure nachgewiesen, daß dieselbe von den Kanalzellen abgeschieden wird. Für den Phloridzinzucker gilt das gleiche.

Wir müßten demnach vom Standpunkt der Filtrationstheorie in Anlehnung an Ribbert[4]) 3 verschieden arbeitende Apparate in der Niere annehmen: 1. die rein passiv arbeitenden, filtrierenden Glomeruli, 2. die aktiven sezernierenden Tubuli (contorti), 3. die aktiven entgegengesetzt wirkenden konzentrierenden Schleifen. Die Fil-

1) Zeitschr. f. physikal. Chem. 20, 180—197. 1896.
2) Wiener klin. Wschr. 1903, 1029—1036.
3) Arch. f. exper. Pathol. 47, 48—55. 48, 410—437 1902. 50, 326—331. 1904.
4) l. c.

trationstheorie ist demnach weit entfernt, eine physikalische Theorie zu sein.*)

Durch diesen noch unentschiedenen Stand der Frage vom normalen Geschehen der Harnabsonderung ist das Verständnis der krankhaft veränderten Nierenfunktion für den Kliniker doppelt erschwert. Er darf keine der vorliegenden Theorien als gegeben voraussetzen und steht in der Untersuchung menschlicher Nephritiden noch den folgenden Schwierigkeiten gegenüber: 1. ist es nicht zulässig, experimentell den krankhaften Vorgängen jede gewünschte Richtung zu geben; 2. liegen viele, meist unkontrollierbare Komplikationen, zunächst von seiten des Zirkulationsapparates vor, die die eigentliche Funktionsstörung der Niere teils als Kompensation verdecken, teils als weitere Schädlichkeit vergrößern; 3. betrifft die Nierenerkrankung vielleicht anfangs wesentlich nur die Gefäßknäuel der Niere (Ribbert), geht aber dann in der großen Mehrzahl der Fälle auf die andern Teile, Parenchym und interstitielles Gewebe meist nicht gleichmäßig über. Diese Ungleichmäßigkeit des Befallenßeins trübt die Beurteilung der Funktion der erkrankten Teile; 4. kennt man die individuell verschiedene früher normale Nierentätigkeit des erkrankten Menschen nicht.

Alle diese Momente bewirken das äußerst wechselvolle Verhalten, das wie die überaus zahlreichen klinischen Beobachtungen der Harnproduktion zeigen, den Nephritiden selbst gleicher Ätiologie eignet und das Verständnis der Leistungen erkrankter Nieren so außerordentlich erschwert.

Nur die experimentelle Untersuchung kann, von möglichst einfachen, aber die ganze Niere treffenden Veränderungen ausgehend, wenigstens teilweise die angeführten Schwierigkeiten umgehen, und so das Verständnis der nephritischen Funktionsstörungen fördern.

Hierzu schien mir der nächstliegende und sicherste Weg der, daß man normale Hunde unter verschiedenen Ernährungsbedingungen

---

*) Einen vortrefflichen Überblick über die hier behandelten Fragen gewährt Hamburgers Osmotischer Druck und Jonenlehre. Verf. vertritt die physikalische Auffassung der Nierenthätigkeit. Er sieht in den Kapillaren, die die Malpighischen Körper umspinnen, resorbierende Elemente, die auf das Glomerulusfiltrat einen Zug ausüben, so zwar, daß hierdurch der nötige hydrostatische Druck im Gefäßknäuel geringer zu sein braucht, um ein Filtrat abzupressen, u. b. wenn der Kapselraum abgeschlossen wäre.

Vom theoretisch-physiologischen Standpunkte aus behandeln Spiro und Vogt in den Ergebnissen d. Physiologie I, 1 die Nierenfunktionen.

auf ihre Reaktion gegen Salz- und Purinkörperiniectionen, gegen Phloridzin usw. untersuchte und dieselben Tiere im nephritischen Zustande den gleichen Versuchen unterwarf.

Nur bei dieser Anordnung glaubte ich wirklich vergleichbare Werte beider Zustände zu erhalten. Systematisch durchgeführt habe ich derartige Versuche in der umfangreichen Nephritisliteratur erst gefunden, als bereits ein großer Teil meiner Versuche angestellt war, bei Menarini,[1]) der bei Cantharidinnephritis Untersuchungen angestellt hat.

Zur Versuchsanordnung in den gleich zu besprechenden Beobachtungen ist noch folgendes zu bemerken. Das Futter wurde täglich zur gleichen Zeit, abgewogen gereicht. Die Abgrenzung des Urins geschah durch Katheterisieren ein- oder mehrmals täglich. (Weibliche Hunde.) In den Stoffwechselkäfig, in welchem die Tiere dauernd gehalten wurden, wurde meist kein Urin entleert. Untersucht wurde der Urin auf Stickstoff, Phosphorsäure und Chlor. (Bestimmung nach Kjeldahl, Urantitration, Titration nach Volhard.)

Im Blutserum wurde der Gefrierpunkt mit Beckmanns Apparat bestimmt, die Trockensubstanz und das koagulable Eiweiß gewogen. Im eiweißfreien Filtrate wurde der Schlackenstickstoff nach Kjeldahl, das Chlor nach Volhard bestimmt. Bei einiger Übung in der Hitzekoagulation, des auf etwa das Zehnfache verdünnten Serum gelingt es meist ohne jede Schwierigkeit, ein klares Filtrat mit äußerst schwacher Biuretreaktion zu gewinnen.

Die Einverleibung diuretisch wirksamer Substanzen wurde mit exakt hergstellten Lösungen stets intravenös vorgenommen. Zur Theophyllindiurese wurde das leicht lösliche Theocinum natrio aceticum verwandt.

Von Kotuntersuchungen nahm ich Abstand, da die gebräuchlichen Abgrenzungen vielfach nur den Schein der Zuverlässigkeit gewährt, in nicht ganz harten Fäces völlig versagen und weil ich mich überzeugte, und in der Literatur bestätigt fand, daß die Ausnützung der Nahrung durch die von mir vorgenommenen Eingriffe nicht wesentlich alteriert wird. Die Durchsicht der Tabellen wird diese Angaben bestätigen.

Dann will ich noch motivieren, weshalb ich von der jetzt so modernen, vielleicht aber auch nicht mehr auf der Höhe ihrer Triumphe stehenden Methode der Kryoskopie und Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit für den Harn keinen Gebrauch machte. Diese Unterlassung geschah aus praktischen und theoretischen Gründen.

Praktische Gründe insofern als selbst diejenigen, die früher zu den begeistertsten Anhängern der Kryoskopie des Harns gehörten, je länger desto mehr sich davon überzeugen mußten, daß man die Nierensuffizienz aus dem Gefrierpunkt des Harns kaum erkennen kann. Das ist erklärlich, seit wir wissen, wie verschiedenartig bei Niereninsuffizienz die

[1]) Centrbl. f. innere Medic. 20, 67. 1898.

verschiedenen Harnbestandteile an den Retentionen beteiligt sind. Schon die Wasser- und Salzretention verläuft nicht gleichmäßig, ferner wird bald Harnstoff, bald Kochsalz retiniert, wodurch ein verschieden hoher Gefrierpunkt bewirkt wird.

Weder Koranyi's Quotienten noch die vielen anderen vorgeschlagenen Relationen, die übrigens fast alle noch chemische Untersuchungen zu ihrer Aufstellung benötigen, haben sich als eindeutig bewährt. Man muß Strauß bei dem resignierten Urteile beipflichten, daß für die chronischen Nephrititen das Δ des Harnes einen diagnostischen Wert nicht besitzt. Bekanntlich aber weist der Harn bei akuten Prozessen mit großer Häufigkeit, wenn auch nicht Konstanz, abnorm geringe Depressionen des Gefrierpunktes auf, als Zeichen, daß wahrscheinlich Retentionen stattgefunden haben. Ich sage wahrscheinlich, weil die osmotische Konzentration des Harnes sehr wesentlich von der Nahrungszufuhr abhängt, eine triviale Tatsache, die übrigens bis in die letzten Jahre hinein überaus häufig übersehen wurde. Bekanntlich schwanken die normalen Gefrierpunkte des menschlichen Harns in sehr weiten Grenzen (—0,91—2,43° Strauß[1]), —0,90—2,00°, Kümmel[2]), —1,49—2,19° Pace[3]), —1,30—2,30° Koranyi[4]), —1,30°—2,30° Lindemann (c. c.)). Es ist demnach mißlich, aus einer Gefrierpunktsdepression von z. B. —1,2° eine Entscheidung auf Niereninsuffizienz treffen zu müssen.

Mehr theoretischer Art waren folgende Gründe die gegen die Anwendung der kryoskopischen Methode sprachen. Gibt uns die Gefrierpunktsbestimmung Aufschluß über die osmotische Konzentration — wenn wir Hamburgers eindeutige Definition akzeptieren — so vermag sie über die molekulare Konzentration nichts auszusagen. Wir haben eine Gleichung mit 2 Unbekannten (Moleküle + Jonen) mit der wir ohne eine zweite nichts anfangen können. Allenfalls könnte man sich an dem $\chi + y$, der osmotischen Konzentration genügen lassen, wenn die osmotische Konzentration des Harnes eine Funktion der des Blutes wäre, was aber nicht der Fall ist. Wir brauchen die Kenntnis der molekularen Konzentration, die mit einer gewissen Annäherung aus der Kombination der Kryoskopie mit der Bestimmung der Leitfähigkeit zu berechnen ist. Soll aber diese Rechnung ein wirklich exaktes Resultat liefern, so müssen wir die Daten hierzu einer genauen quantitiv-chemischen Analyse entnehmen. Nun, haben wir die letztere gemacht, so brauchen wir die Bestimmung der Leitfähigkeit usw. nicht mehr, denn wir haben ein vor allem viel detaillierteres Bild gewonnen, und können, wenn es nötig ist die elektrische Leitfähigkeit und die osmotische Konzentration aus der quantitativen Analyse berechnen.

Vielleicht ist es nicht unangebracht, hier besonders auf die große Bedeutung der chemischen Qualität der Moleküle und Jonen für die

---

1) Die chronischen Nierenentzündungen Berlin. 1902.

2) D. Arch. f. klin. Chirurg. 64, 579. 1901. 67 487. 1902.

3) Dell obietto e dei limiti della crioscopia clinica. Napoli. 1903.

4) Ungar. Arch. f. Medic. 1896. Oktober Beilage. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 1—54. 1897. 34, 1-52. 1898. D. Arch. f. klin. Med. 65, 421—425—428. 1899.

Nierentätigkeit hinzuweisen, cf. Magnus[1]), Haake und Spiro Mac-Callum[3]), ein Faktor, der durch das Überwiegen osmotisch Analysen stark an Beachtung verloren hat. Solche Gründe veranlaßt mich, auf die Kryoskopie des Harns zu verzichten.

Zur Erzeugung der Nephritis bediente ich mich des gelb chromsauren Kalium (K_2CrO_4), das nach vielfältiger Prüfu (cf. Kabierske[4]), Gergens[5]), Posner[6]), Pander[7]), Weigert Richter und Roth[9]), Hellin und Spiro[10]) eine auf die E thelien der Harnkanälchen beschränkte schwere Schädigung d Nieren hervorruft. Ich überzeugte mich durch die mikroskopisc Untersuchung meiner chromvergifteten Hunde, daß in sämtlich Fällen bei weitgehendster Zerstörung der Zellen in den Harnkan chen die Glomeruli durchweg ein völlig normales Aussehen zeigt Nach den Vorversuchen, in denen ich die normale Harnsekreti mit besonderer Berücksichtigung der Resorptionsfrage geprüft ha versprach die Ausschaltung der für die Resorption in Anspruch g nommenen Zellen auf diese Frage einiges Licht zu werfen.

Ich lasse zunächst die Versuche an den normalen Tieren folg und bespreche dann die Veränderungen, die durch Chromvergiftu hervorgerufen wurden.

Versuche am normalen Tier.

A. Salz- und Theophyllindiurese.

Ich untersuchte zunächst, welchen Einfluß verschiede artige Ernährungszustände auf die Polyurie nach I jektionen verschiedener Diuretica haben.

Cushny erzeugte durch Injektion einer Mischung von Natriu phosphat und Kochsalz eine Harnflut. Als diese aufhörte, nahm d Kochsalzgehalt des Harns schnell ab, die Phosphatmenge stieg an. I erklärt er durch starke Rückresorption des leicht diffusiblen Kochsalz von der das schwer diffusible Phosphat nicht betroffen wird. Loe führte dann weiter aus: Die Kochsalzarmut der von Cushny verwendet

1) Arch. f. exper. Pathol. 44, 68—126, 396—433. 1900. 45, 210. 1901.
2) Hofmeisters Beitr. 2, 149—154. 1902.
3) Zentrbl. f. Physiol. 18, 263. 1904.
4) I. Diss. Breslau. 1880.
5) Arch. f. exper. Pathol. 6, 148. 1877.
6) Virchows Arch. 79, 311—382. 1880.
7) Koberts Arbeiten II, 39.
8) Virchows Arch. 70 u. 72. 1877 u. 1878.
9) Berl. klin. Wochenschr. 1899 657 u. 683.
10) Arch. f. exp. Pathol. 38, 368—380.

Tabelle Ia.

Foxhündin Nr. 1.

Datum	Stunden	Harnm.	Cl %	Cl. gr.	P_2O_5 %	P_2O_5 gr.	N.	
15. IV. 04	24	168	0,65	1,09	0,33	0,55	5,54	9.—12. IV. Karenz, 13. IV. 50 g ausgekochtes Fleischpulver + 150 aq., 14. IV. gleiche Nahrung + 2 gr. NaCl 1,21 g Cl
16. IV.	7	18	0,18	0,03	0,23	0,04	0,99	50 g Fleischpulver 75 aq. Injektion 100 ccm 0,1 % NaCl.
	17	192	0,12	0,23	0,14	0,27	5,47	
	24	210		0,26		0,31	6,46	
17.	24	205	0,09	0,18	0,21	0,42	6,05	50 g Fleischpulver 150 aq.
18. IV.	24	150	0,09	0,14	0,34	0,52	6,27	do.
19. IV.	7	40	0,07	0,03	0,10	0,04	0,92	do.
	6	94	0,76	0,71	0,12	0,11	0,91	**Injektion** 100 ccm 3 % NaCl.
	11	128	0,82	1,04	0,31	0,40	3,61	(1,82 Cl.).
	24	262		1,78		0,55	5,44	9700 g Körpergewicht.
20. IV.	24	66	0,14	0,09	0,49	0,33	2,07	Absolute Karrenz.
2. V.	24	60	0,01	0,006	0,66	0,39	2,81	Seit 30. IV. absolute Karrenz.
3. V.	8	42	0,29	0,12	0,12	0,05	0,34	**Injektion** 50 ccm 3 % NaCl. (0,91 Cl.) 0,43 g P_2O_5 0,5 g Theophyllin natr. ac.
	16	139	0,08	0,12		0,29	1,29	
	24	181		0,24	0,20	0,34	,63	
4. V.	8	110	0,03	0,03	0,24	0,26	1,67	200 ccm aq.
	16	70	0,06	0,04		0,34	2,37	
	24	180		0,07	0,48	0,60	4,04	7400 g Körpergewicht.
15. VI.	10	170	0,06	0,10	0,15	0,26	2,83	Seit 11. IV. 04: 20 ccm Milch, 180 aq.
	14	44	0,23	0,10		0,35	1,50	
	24	214		0,20	0,79	0,61	4,33	
16. VI.	4	350	0,45	1,56	0,04	0,15	1,03	**Injektion:** 150 ccm, 1,12 g NaCl (0,67 Cl.) 0,33 P_2O_5 0,26 g Theophyllin natr. ac.
	6	114	0,24	0,27		0,34	0,72	
	14	70	0,12	0,08	0,30	0,71	2,00	
	24	534		1,91	1,02	1,20	3,75	Keine Flüssigkeit per os.
17. VI.	24	67	0,03	0,02	0,48	0,56	3,13	20 ccm Milch 180 aq.
30. VI.	24	377	0,08	0,29	0,13	0,48	2,13	Seit 27. VI.: 100 ccm Milch + 300 aq.
1. VII.	1	71	0,16	0,11	0,01	0,008	0,03	**Injektion:** 0,30 Theophyll. 20 aq.
	4	185	0,16	0,30		0,01	0,61	50 Milch + 150 aq.
	6½	34	0,21	0,07	0,005	0,25	0,59	
	12½	142	0,04	0,05	0,74	0,35	1,26	50 Milch + 150 aq.
	24	432		0.53	0,25	0,62	2,49	
2. VII.	12	126	0,02	0,02	0,12	0,15	0,70	50 Milch + 150 aq.
	12	149	0,12	0,18	0,21	0,31	2,94	50 Milch + 150 aq.
	24	275		0,20		0,46	3,64	

Tabelle Ib.

Foxhündin Nr. 1.

	Pro Stunde wurden ausgeschieden:	Harnmenge	Chlor g	P_2O_5 g	
Versuch 3. V. 04. Absolute Karenz. Injektion 50 aq 0,91 Cl 0,43 P_2O_5 0,5 Theophyllin	Normal	2,5	0,00025	0,0161	0,1
	Während d. Diurese, 8 Std.	5,3	0,015	0,0063	0,
	In den folgenden 16 Std.	8,7	0,0075	0,0181	0,
	In % wurden vom Injizierten ausgeschieden		24,6 %	0,0 %	
Versuch 16. VI. 04. Karenz Wasserzufuhr. Injektion: 150 aq 0,67 Cl 0,33 P_2O_5 0, 26 Theophyllin	Normal	17	0,01	0,026	0,
	Während 4 Std. Diurese	88	0,39	0,038	0,
	Folgende 6 Std.	19	0,065	0,057	0,1
	„ 14 „	5	0,0051	0,051	0,1
	In % wurden vom Injizierten ausgeschieden.				
	Während 4 Std. Diurese		227 %	26,1 %	
	Folgende 6 Std.			73,6 %	
Versuch 19. IV. 04. Salzarme Fütterung. Injektion 100 aq 1,82 Cl	Normal	6,1	0,0055	0,018	0,
	Während 6 Std. Diurese	15,7	0,1183	0,018	0,
	Folgende 11 Std.	11,6	0,0946	0,036	0,
	In % wurden vom Injizierten ausgeschieden				
	Während 6 Std. Diurese		37,2 %		
	Folgende 11 Std.		53,8 %		
Versuch 1. VII. 04. Reichliche Flüssigkeit. Injektion 0,3 Theophyll. natrac. 20 aq	Normal	15,7	0,012	0,020	0,
	Während 1. Stde. Diurese	71,0	0,110	0,008	0,
	Folgende 4 Std.	46,2	0,075	0,003	0,
	Folgende 6½ Std.	5,2	0,0108	0,0385	0,
	Folgende 12½ Std.	11,3	0,004	0.0280	0,

Tiere sei die Ursache der zweckmäßigen Rückresorption, während kc salzreiche Tiere diese Resorption, weil nutzlos, nicht vollzögen. eigenem Versuche zeigte Loewi, daß der Chlorgehalt des Harnes ei kochsalzreichen Kaninchens beim Abklingen der Polyurie zunahm.

Meine Versuche, diese Angaben zu prüfen, beziehen sich auf Zustand der Salzarmut. Dabei zeigte sich, daß eine Abnahme Chlorgehaltes mit sinkender Polyurie nicht eintrat.

Versuch I.

(Fox 1 Tab. I a u. I b.) Die längere Zeit fast ganz salzfrei[1]), ernäl Hündin, erhielt intravenös eine Injektion mäßig stark hypertonisc Salzlösung. Vom injizierten Kochsalz wurden am Tage der Injek

1) Anmerkung. Nach 4tägiger Karenz erhielt die vorher gut genä Hündin 9 Tage lang Pferdefleischpulver aus Filet, das vielmals mit destillie Wasser ausgekocht war.

91,0 Proz. eliminiert, in der Zeit stärkster Diarese (6 Stunden) 37 Proz. Die übrigen 54 Proz. später. Die Phosphat- und N-ausscheidung ist am Versuchstage nicht vermehrt. Das Stundenmittel aus der Zeit der Polyurie zeigt, daß, wenn überhaupt in dieser Zeit eine vorübergehende Ausschwemmung an Phosphat und N. stattgefunden hat, diese sehr bald durch konsekutive Minderausscheidung kompensiert wurde, eine Mehrzersetzung also nicht eingetreten ist.

Daß in diesem Versuche die Hauptmenge des Kochsalzes gerade in der Zeit nach Aufhören der Polyurie ausgeschieden wurde, spricht überzeugend dagegen, daß eine Rückresorption im Sinne Cushnys stattgefunden hat, und ferner, daß das Chlorbedürfnis nach Loewi die Rückresorption begünstige.

Versuch II.

Nach diesem Versuchstage wurde die Hündin 4 Tage bei absoluter Karenz gehalten und dann ein weiterer Versuch mit Injektion einer hypertonischen Salzlösung (Kochsalz + Natriumphosphat), in der 0,5 gr Theophylin gelöst waren, vorgenommen (Tab. I. 3, V). Sowohl Kochsalz als Phosphat blieben jetzt fast vollständig im Körper zurück, die Harnvermehrung war recht ansehnlich (außer der injizierten Wassermenge wurde noch über das doppelte des Harns vom Vortage entleert). Auch die Stickstoffausscheidung ist stark vermindert.

Die Erklärung für dieses auffallende Verhalten liegt in der mit der Diurese beginnenden, und nach etwa 2 Tagen wieder verschwindenden Albuminurie, die als Zeichen der Nierenschädigung die Insuffizienz erweist. Es scheint, als ob die vorausgehende Karenz die Niere in ihrer Ernährung so beeinträchtigt hat, daß der Reiz, den die Niere durch das Diuretikum erfährt, genügt, eine vorübergehende Insuffizienz zu erzeugen.

Versuch III.

Am nämlichen Tiere wurde im Zustande einfacher Karenz bei mäßiger Wasserzufuhr ein weiterer Injektionsversuch gemacht. Es wurden (Tab. I. 16, VI) 150 ccm mit 1,12 gr NaCl (0,67 Cl). 0,33 gr P_2O_5 in Phosphat und 0,26 g Theophyll natr. acet. injiziert. Das noch immer salzarme Tier gibt durch die starke Harnflut noch 1 gr Cl = 1,6 gr NaCl und etwa 0,2 gr P_2O_5 aus seinem Bestande her. Die Wasserzufuhr ermöglichte hier also die Ausfuhr, die im Versuch II unterblieben war. Die Stickstoffausscheidung pro 24 Stunden ist auch hier vermindert. Trotz der starken Polyurie werden in den 4 Stunden starker Harnflut nicht mehr N. als sonst dem normalen Mittel entsprechen, herausbefördert.

Bemerkenswert ist, das hier das Kochsalz entschieden rascher als das Phosphat den Körper verläßt. In den ersten vier Stunden nach der Injektion sind auf injiziertes Chlor bezogen, 227 % eliminiert, aber nur 26 % des Phosphates. Die 6 folgenden Stunden bringen die Ausscheidung des Restes vom Phosphat, die

Tabelle IIIa.

Teckel.

Datum	Stunden	Harnm.	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N g	
11.VIII.04	10	69	0,65	0,45	0,44	0,30	2,27	Vom 7. VIII. erhielt das Tier 100 Fleisch, 50 Milch, 50 aq.
	14	61	0,75	0,48	0,52	0,32	1,07	
	24	130		0,93		0,62	3,34	Körpergewicht 12 kg.
12. VIII.	6	40	0,74	0,30	0,64	0,25	1,14	100 g Fleisch.
	2	125	0,91	1,14	0,29	0,36	0,83	Injektion: 100 ccm 3% NaCl 0.44 P_2O_5.
	2	76	1,07	0,81	0,25	0,19	0,58	
	14	69	0,93	0,64	0,65	0,45	1,66	50 Milch, 50 aq.
	24	310		2,89		1,25	4,21	
13. VIII.	10	71	0,60	0,41	0,71	0,50	3,02	100 g Fleisch.
	14	47	0,45	0,21	0,64	0,30	1,72	50 Milch, 50 aq.
	24	118		0,62		0,80	4,74	
14. VIII.	10	66	0,45	0,30	0,84	0,56	3,02	100 g Fleisch.
	14	46	0,22	0,10	0,53	0,25	1,50	50 Milch, 50 aq.
	24	112		0,40		0,81	4,52	
15. VIII.	6	38	0,76	0,29	0,51	0,19	1,09	100 g Fleisch.
	1½	154	0,84	1,29	0,21	0,32	0,81	Injektion: 100 ccm 3% NaCl, 0,44 P_2O_5 0,4 Theophyllin natr. ac.
	½	55	1,00	0,55	0,14	0,07	0,22	
	2	137	0,99	1,36	0,22	0,30	0,60	
	14	34	0,36	0,12	1,22	0,42	1,23	50 Milch, 50 aq.
	24	418		3,61		1,30	3,95	
16. VIII.	10	32	0,28	0,09	0,91	0,29	2,09	100 g Fleisch.
	14	47	0,31	0,15	0,89	0,42	2,48	50 Milch, 50 aq.
	24	79		0,24		0,71	4,57	

Cl menge ist natürlich geringer geworden. Es ist klar, daß man diese, den Versuchen Cushnys äußerlich nicht unähnlichen Resultate nicht im Sinne dieses Autors oder Loewis verwerten kann. Da der Organismus in den ersten 4 Stunden nicht nur alles injizierte Chlor, sondern über das Doppelte an Chlor ausgeschieden hat. dagegen vom Phosphate noch nicht ein Drittel, so ist nichts näher liegend, als die Annahme, daß weiterhin der noch der Elimination harrende Teil der Salze ausgeschieden wird, nämlich das Phosphat. Die gleichzeitige Injektion von Theophyllin ist offenbar bedeutungsvoll für das Ergebnis dieses Versuches.

Die Kombination von Salz- und Theophyllindiurese wurde gewählt zur Klärung der divergierenden Auffassung über die Wirkung der Purinderivate.

Verringert das Theophyllin die Resorptionsfähigkeit der Nieren, so

Tabelle IIIb.

Teckel.

	Salzdiurese 12. 8. 04 Injektion 100 ccm 1,95 g Cl 0,44 g P_1O_5						Salz-Theophillindiurese 15.8.04 Injektion 100 ccm 1,95 Cl 0,44P_1O_5 0,40Theophyll.natr.ac.					
	Harn ccm	Cl %	Cl g	P_1O_5 %	P_1O_5 g	N	Harn ccm	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N
Normale Ausscheidung pro Stunde ber.	6,9	0,47	0,04	0,53	0,04	0,389	6,9	0,20	0,015	1,13	0,085	0,389
Diurese I. Hälfte pro Std. ber.	62,5	0,91	0,57	0,29	0,18	0,415	105	0,88	0,92	0,19	0,19	0,515
Diurese II. Hälfte pro Std. ber.	38	1,07	0,41	0,25	0,10	0,29	69	0,99	0,68	0,22	0,15	0,30
Summe d. Ausscheid. in 4 Diuresestd.	201	0,97	1,95	0,27	0,55	1,31	346	0,93	3,20	0,20	0,69	1,63
Differenz gegen d. Normalausscheid. in 4 Std.	171		1,81		0,39	0,21	316		3,14		0,35	0,075
Vom Injizierten ausgeschied. in %												
I. Diuresehälfte		54,8		63,6				92,8		50,0		
II. Diuresehälfte		38,0		25,0				68,2		29,5		
Summe von I u. II %		92,8		88,6				161,0		79,5		

Berechnung des Stundenwertes für N.

In 10 Stunden (11., 13., 14. VIII.) i. D.	2,67	N.
In 6 Stunden (12., 15. VIII.) i. D.	1,115	N.
Differenz für 4 Diuresestd.	1,555	N.
Für 1 Diuresestd.	0,389	N.

müßte die Salz- und Theophyllinpolyurie einen kochsalzärmeren Harn liefern als die Salzdiurese allein, auch wenn schon die Salzdiurese die Resorption maximal lähmt (Sobieranski). Denn im letzteren Falle kann die Salz-Theophyllindiurese nur durch vermehrte Glomerulusfiltration mehr Harn liefern und dieser muß dann salzärmer sein, da der Salzgehalt des Blutes in beiden Fällen der gleiche ist.

Liefert also die Salz-Theophyllindiurese einen kochsalzreicheren oder auch nur einen ebensoviel Kochsalz haltenden Harn wie die Salzdiurese allein, so ist damit ein gewichtiges Gegenargument gegen die Resorptionslähmung durch Purinderivate gegeben. Meine Versuche beweisen, daß der prozentuale Kochsalzgehalt beider Diuresen der gleiche ist, während die absoluten Salz- und Wassermengen durch die Kombination Salz—Theophyllin erheblich größer sind.

Versuch IV.

(Tab. IIIa u. b. 12 u. 17. VIII. 04). Der 11 kg schwere männliche Teckel befand sich seit 7. VIII. 04 bei konstanter Diät. Trotzdem ist die Cl-, P_2O_5- und N-ausscheidung noch nicht konstant geworden. Die Kombination der Vor- und beider Nachtage, in denen die Konstanz sehr nahe erreicht ist, ermöglicht es, den Mittelwert für den Versuchstag zu interpolieren. Wir erhalten für den 12. VIII. 124 Harn 0,78 Cl 0,71 P_2O_5 . 4,02 N. Für die ersten 10 Stunden 70 Harn 0,44 Cl 0,40 P_2O_5 . 2,65 N. Die Diureseversuche wurden 6 Stunden nach der Fütterung mit 100 gr geschabten Rinderfilet gemacht. Die Injektion von 100 ccm Lösung darin 3,00 NaCl (1,95 Cl) plus Natriumphosphat (= 0.438 P_2O_5) ergab, daß die Diurese in den ersten zwei Stunden 125 Harn (erwartet 15 ccm) ausmacht.

Vom injizierten Chlor wurden hiermit 1,14—0,07 = 1,07 = 55 Proz. eliminiert, vom Phosphat 0,36—0,08 = 0,28 = 64 Proz. N. wurde erwartet: 0,76 gr. Eliminiert: 0,83 gr N, also fast identische Mengen. Die Polyurie nahm in den folgenden 2 Stunden ab. Es wurden weitere 38 Proz. des Chlors und 25 Proz. des Phosphates ausgeschieden. (In den 4 Stunden also 93 Proz. Cl., 89 Proz. P_2O_5). Mit den folgenden Stunden wird als Gesamtresultat für 24 Stunden quantitative Elimination des inizierten Cl und P_2O_5, Abgabe von 86 ccm Wasser bei normaler Stickstoffausfuhr erhalten. Die am 15. VIII. unter ganz gleichen Bedingungen vorgenommenen Injektionen der Salzlösung, die diesmal 0,40 gr Theophyllin natr. acet. noch dazu enthielt, ergab folgende Werte: In den ersten 2 Stunden war die Wasserausscheidung fast doppelt so hoch wie beim Salzversuche. 1.84—0,03 gr Cl = 1,81 gr Cl von injizierten 1,95 gr, und 0,39—0,17 gr P_2O_5 = 0,22 gr P_2O_5 von inizierten 0,44 gr sind im Harn enthalten. 1,03 gr N wird eliminiert gegen erwartete 0,97 gr. (Das Theophyllin enthielt 0,07 gr N.)

In weiteren 2 Stunden anhaltender Diurese ist die Wasser- und Chlorausschwemmung noch recht bedeutend. 1.36—0,17 = 1,19 gr Cl wurden à conto der Theophyllinwirkung vom Körper hergegeben. Dagegen zeigt sich die ausgeschiedene Phosphatmenge weniger hoch. Von der noch im Körper befindlichen Menge wurden nur noch 29,5 Proz. eliminiert, sodaß in der 4stündigen sehr energischen Harnflut nur etwa 80 Proz. des injizierten Phosphates erscheinen, vom injicierten Kochsalz aber 161 Proz.

In den folgenden Stunden ist die Harnmenge geringer als an den Vortagen. Prozentualiter sind Cl und P_2O_5 bedeutend vermehrt. Als Verlust des Körpers an diesem Diuresetage berechnen sich 203 ccm Wasser, 1,9 gr NaCl 0,05 gr P_2O_5. 0,7 gr N sind weniger ausgeschieden.

Das Bemerkenswerteste an diesem Versuche ist, daß bei einfacher Salzdiurese 0,91 Proz. Cl, im entsprechenden Teile der Salz-Theophyllindiurese 0,88 Proz. Cl ausgeschieden werden. Wie oben angedeutet, muß diese Beobachtung erheblich zu U n g u n s t e n der

Erklärung aussagen, daß die Purinderivate die Resorption lähmen.

Nun besteht noch folgende Möglichkeit: Das Theophyllin macht die Membranen der Glomeruli permeabler, aber mehr für Kochsalz als für Wasser. Rein physikalisch wäre eine solche Veränderung unverständlich, zellularphysiologisch immerhin möglich. Merkwürdig aber wäre es, wenn nunmehr die funktionell veränderten Zellen das diffusible Kochsalz leichter als das schwerer diffusible Phosphat passieren ließen, also zu gleicher Zeit physikalischen Gesetzen entgegengesetzt arbeiten und ihnen folgen würden. Sollte es da nicht näher liegen, auf die Tätigkeit der Tubuli contorti zu rekurrieren und anzunehmen, daß diese unter der Purindiurese zu stärkerer Tätigkeit gereizt werden, wie v. Schröder annahm?

Hier schließe ich noch einige Versuche an, die die Wirkung des Theophyllin ohne gleichzeitige Salzinjektion an dem Fox I zeigen, und ferner einen Beleg für die Salz-Theophyllinwirkung geben.

Versuch V.

(Fox I. Tab. 1a. 1. VII.) Bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr rief 0,3 gr Theophyll. natr. acet. eine starke Diurese hervor. Es wurde eine erhebliche Steigerung der Kochsalzausfuhr beobachtet bei sehr geringer Mehrausfuhr an Stickstoff. Die Phosphate waren nicht unbeträchtlich vermehrt.

Versuch VI.

Tabelle 2a.

Foxhündin Nr. 4.

Datum	Stunden	Harnm.	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N g	
17. XII. 04	24	228	0,04	0,09	0,47	1,07	7,60	Seit 12. XII. 04 konstant: 200 g Fleisch, 150 ccm Milch.
18. XII.	10	127	0,08	0,10	0,53	0,67	5,02	200 g Fleisch.
	14	137	0,12	0,16	0,29	0,39	2,58	150 ccm Milch.
	24	264		0,26		1,06	7,60	8210 g Körpergewicht.
19. XII.	½	204	0,73	1,48	} 0,005	} 0,02		Injektion: 100 aq, 5% NaCl. 0,32 Theophyllin natr. ac.
	1	206	0,70	1,44				
	2	70	0,60	0,42	0,07	0,05		
	20½	166	0,13	0,21	0,76	1,26		200 g Fleisch, 150 Milch, 150 aq.
	24	646		3,55		1,29		
20. XII.	24	272	0,12	0,33	0,34	0,93		200 g Fleisch, 150 Milch.

Tabelle 2b.

Foxhündin Nr. 4.

	Pro Stunden wurden ausgeschieden	Harn ccm	Chlor g	P_2O_5 g
Versuch 19. XII. 04.	Normal	12,7	0,01	0,070
Ausreichende Nahrung und aq.	Diurese erste halbe Stunde auf Stunden berechnet.	408	2,96	0,013
				0,013
Injektion: 100 ccm, 5 % NaCl, 0,32 Theophyll.	Folgende Diurese 1 Stunde	206	1,44	0,025
	Folgende 2 Stunden.	35	0,21	
	In % wurden von iniectionem ausgeschieden			
	½ Stunde post injectionem		45,5 %	
	Folgende Diurese Stunden		44,3 %	
	2 folgenden Stunden		12,9 %	
	In den 3 ½ Stunden also %		102,7 %	

Fox IV. Tab. 2a u. b. 19. XII. Dieser Hündin wurden im Zustande ausreichender Ernährung und Wasserzufuhr 100 ccm einer 5proz.NaCl-lösung mit 0,32 g Theophyllin. natr. acetic. injiziert. Der diuretische Effekt war sehr erheblich. In den ersten 3½ Stunden schied das Tier 335 ccm mehr Wasser, als der Einfuhr plus dem zu erwartenden Harne entsprach, und 3,34 g Cl (gegen 3.25 g injiziertes Cl) aus. Da auch in der der Polyurie folgenden Stunde die prozentuale und absolute Chlorelimination sogar noch ein wenig größer als in der Norm war, so kann hier von einer kompensatorischen Mehrresorption der Niere nach der Polyurie, zum Ersatze des verloren gegangenen Chlors nicht die Rede sein.

B. Diureseversuche nach Fütterung mit Nucleïnsäure.

Die bisher mitgeteilten Versuche sind zum Studium der sogenannten Ausschwemmung von Stoffwechselprodukten infolge von Polyurie, nicht geeignet, weil bei der gewählten Ernährungsweise der Organismus nicht über einen größeren Vorrat solcher Produkte verfügte, die ausgeschwemmt werden konnten. Führt man dem Körper aber eine besonders viel „Schlacken" bildende Nahrung zu, so schien es möglich, diese durch erhebliche Polyurie herauszubefördern. In diesem Sinne schien mir die Nucleïnsäure wegen ihres hohen N und Phosphorgehaltes besonders geeignet. Ich achtete besonders auf Phosphor und Stickstoff, weil eine Vermehrung beider Elemente im Urin bei Polyurie über die im Blute zirkulierende Menge hinaus

den Schluß erlauben würde, daß es sich in dem Falle nur um vermehrte Tätigkeit der Kanälchenzellen handeln könne.

Die folgenden Versuche zeigen, daß sich in der Tat durch Theophyllindiurese eine Mehrausscheidung von Stickstoff und Phosphat erreichen läßt, die durch erhöhte Permeabilität bez. Filtration in der Glomerulis nicht zu erklären ist.

Versuch VII.

Die 6,25 kg schwere Foxhündin II (Tab. 4a) befand sich seit dem 4. X. 04 bei konstanter Diät (100 g Schabefleisch 100 ccm Milch). Am 13., 15. und 17. X. erhielt sie je 15 g Nucleïnsäure aus Hefe[1]) dem Fleische zugemischt.

In der Tabelle (S. 20) findet sich sub I (13. X. 04) die unbeeinflußte Ausscheidung 2, 4, 6. 9, 24 Stunden nach der Fütterung eingetragen. Unter II sind die Zahlen notiert, die gewonnen wurden, als bereits 3 Stunden nach der Fütterung 100 ccm 10proz. Dextrose iniziert wurden. Die nicht sehr erhebliche Diurese befördert einen mäßigen Überschuß an Cl, P_2O_5, N aus dem Körper heraus. Trotz der versehentlich nicht ganz übereinstimmend mit dem Normalversuche gemachten Urinentnahme ist besonders die N-Vermehrung unverkennbar.

Prägnant verläuft Versuch III am 17. X. Die 5 Stunden nach der Fütterung vorgenommenen Injektion (100 ccm 5proz. NaCl, 0,4 g Theophyllin) vermehrte Phosphate und Stickstoff[1]) erheblich.

Trotz anhaltender Polyurie macht diese Mehrausfuhr sehr bald einer Minderausscheidung Platz, so daß 4 Stunden post injectionem 1,06 P_2O_5 und 3,04 N eliminiert sind gegen normaliter 1,14 P_2O_5 und 2,75 N. Also nur 0,3 g N Differenz zu Gunsten der Diurese, obgleich in der ersten Stunde 1,18 N mehr als normal entleert wurden.

Für den ganzen Tag berechnet sich der Stickstoff um 0,5 g höher, P_2O_5 ebenso hoch die in Normalversuche. Vom injizierten Chlor sind 103,3 proz. eliminiert.

Versuch VIII.

Foxhündin III, 7,6 kg schwer, diente zu entsprechenden Versuchen 9, bez. 11 Stunden nach der Fütterung (Tab. Va (S. 21) Nr. IV gibt (wie Nr. I der Tab. IVa) die unbeeinflußten Normalwerte. In Nr. V wurde 11 Stunden nach der Fütterung eine starke Polyurie erzeugt, ohne daß eine Mehrausscheidung der Phosphate und des Stickstoffs erreicht wurde. Ein Vergleich von Nr. IV und V lehrt, daß in den 8 Stunden nach der Injektion normale Stickstoffmengen, aber subnormale P_2O_5-Werte erhalten wurden. Das Kochsalz wurde schnell und restlos aus dem Organismus entfernt. — Der Versuch 9 Stunden nach der

1) Die Nucleinsäure enthielt 9,09 Proz. P und 16,20 Proz. N, zeigte also sehr nahe Übereinstimmung mit den von Schmiedeberg mitgeteilten Zahlen.

2) In 0,4 Theophyllin natr. acetic. sind ca. 0,06 g N eingeführt.

Datum und Stunden	I Harn ccm	I Cl g	I P_2O_5 %	I P_2O_5 g	I N	II	II Harn ccm	II Cl g	II P_2O_5 %	II P_2O_5 g	II N	III Harn ccm	III Cl %	III Cl g	III P_2O_5 %	III P_2O_5 g	III N g	Datum
Seit 4. X. 04	Standartdiät 100 g Schabefleisch 100 ccm Milch					14. X.	80	0,17	0,45	0,40	3,47	Gewicht 6000 g						
							58	0,09	0,72	0,42	4,28							
12. X. 04	200	0,234	0,369	0,738	5,25		147	0,26		0,82	7,75	138	0,19	0,26	0,56	0,78	5,29	6. X
13. X. 04	Nucleinsäurezulage 15 g 3,12 P_2O_5 2,43 N					15. X.	Nucleinsäurezulage					Nucleinsäurezulage						17. X
Nach der Fütterung: 2 Stdn.	30	0,01	0,63	0,19	0,83		41	0,01	1,31	0,54	1,7							
" " " 3 "							41	0,01	1,31	0,54	1,73							
							Injektion 100 ccm³ 10 % Dextrose											
" " " 4 "	30	0,01	1,77	0,53	1,05		53	0,01	0,58	0,31	0,96							
Summe der 4 "	60	0,02		0,72	1,88		94	0,02		0,85	2,69							
Nach der Fütterung: 5 "							65	0,03	0,39	0,25	0,86	76	0,03	0,02	1,06	0,81	2,38	
Summe der 5 "	70	0,025		0,94	2,39		159	0,05		1,10	3,55	76	0,03	0,02	1,06	Injektion 100 cm³ 5% NaCl 0,4 Theoph		
Nach der Fütterung: 6 "	20	0,01	2,17	0,43	1,01							222	0,74	1,64	0,24	0,53	1,68	
Summe der 6 "	80	0,03		1,15	2,89							298	0,56	1,66		1,34	4,06	
Nach der Fütterung: 7 "							34	0,07	1,21	0,41	0,94	127	0,85	1,08	0,15	0,19	0,63	
Summe der 7 "	100	0,07		1,46	3,64		193	0,12		1,51	4,49	425	0,63	2,74		1,53	4,69	
Nach der Fütterung: 9 "	60	0,12	1,54	0,93	2,25							31	0,78	0,24	1,09	0,34	0,73	
Summe der 9 "	140	0,15		2,08	5,14							456	0,65	2,98		1,87	5,42	
Nach der Fütterung: 24 "	57	0,18	1,63	0,93	2,90		90	0,27	1,35	1,21	3,42	133	0,54	0,72	0,98	1,31	3,13	
13. X. 04 24 "	197	0,33		3,01	8,03	15. X. 04	283	0,39		2,72	7,91	589	0,63	3,70		3,07	8,54	

Foxhündin Nr. 3.

Zeit	IV Harn ccm	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	V Harn ccm	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	VI Zeit	Harn ccm	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N
26. X. 04	100 ccm Milch					30. X. 100 ccm Milch						3 XI. 04	100 ccm Milch					
Nach 13 Stunden	90	0.07	0.23	0.21	1.26	Nach 13 Stunden						Nach 13 Stunden						
	150 Schabefl., 15g Nucleinsäure					150 Fl. 15 g Nucleinsäure						150 Fleisch 15 Nucleinsäure						
Nach 11 Stunden	128	0,06	1,66	2,13	4,91	251		0,24	1,10	2,60	5,93	Nach 9 Stunden	103	Anal. verunglückt				
						Injekt. 100 ccm 5 % NaCl 0,32 Theoph. natr. ac						Injektion 100 ccm, 5 % NaCl. 0,32 Theoph. natr. ac.						
Nach 12 Stunden						190	0,85	1,62	0,06	0,11	0,65							
Nach 13 Stunden	21	0,03	1,62	0,34	0,91	109	1,01	1,13	0,02	0,02	0,40	Nach 11 Stunden	342	0,88	3,00	0,11	0,38	1,61
Summe 11—13 Std	21	0,03		0,34	0,91	299		2,75		0,13	1,05							
Nach 16 Stunden	18	0,08	1,57	0,28	0,74	89	0,73	0,65	0,24	0,22	0,78	Nach 14 Stunden	55	1,02	0,56	0,92	0,51	1,37
Summe 11—16 Std.	39	0,11		0,62	1,65	388		3,40		0,35	1,78	Summe 9—14 Std.	397		3,56		0,89	2,89
Nach 19 Stunden	19	0,12	1,47	0,28	0,77	28	0,49	0,14	1,00	0,28	0,57	Nach 17 Stunden	16					
Summe 11—19 Std	58	0,23		0,90	2,42	416		3,54		0,63	2,35			0,41	0,08	1,06	0,20	0,76
Nach 22 Stunden	11	0,07	1,21	0,13	0,56	7	0,66	0,05	1,53	0,11	0,27	Nach 20 Stunden	3					
Summe 11—22 Std.	69	0,30		1,03	2,98	423		3,59		0,74	2,62	Summe 9—20 Std.	416		3,64		1,09	3,74
2*	150 Fleisch, 100 Milch					150 Fleisch, 100 Milch 31. X.						150 Fleisch, 200 Milch, 200 aq.						
27.X.-28.X. 13 Std.	83	0,27	0,78	0,65	4,10	82	0,07	0,06	0,95	0,78	4,87							
11 Std.	25	0,03	0,57	0,14	1,09	29	0,04	0,01	0,49	0,14	1,56	4. XI. 04						
27.X.-28.X. 24 Std.	108	0,30		0,79	5,19	111		0,07		0,92	6,43	24 Stunden	113	0,051	0,06	0,69	0,78	6,60

Fütterung zeigt erheblichen Phosphat- und N-überschuß durch die Diurese, wenn wir die Polyurie in Stunden 9—14 vergleichen mit der Normalausfuhr in Stunden 11—16. Normal (IV): 39 ccm Harn 0,62 P_2O_5 1,65 N. Polyurie (VI): 397 ccm Harn 0,89 P_2O_5, 2,98 N, d. h. ein Überschuß von 0,27 P_2O_5 und 1,33 N sind durch die Harnflut aus dem Körper geschafft.

In den nächsten 6 Stunden wird alsdann erheblich weniger eliminiert, wodurch widerlegt wird, daß diese „Ausschwemmung" der Ausdruck eines Mehrumsatzes sei.

Der im Versuche VIII gefundene Sticktoffüberschuß im Diureseharn ist um ein vielfaches zugroß, um die Deutung zuzulassen, daß bei der Purindiurese die vermehrte Permeabilität der Glomerulusmembran diese Mehrausfuhr erkläre. Nehmen wir aus eigenen und fremden Versuchen den Stickstoff des Blutserums, abzüglich des vom coagulablen Eiweiß herrührenden zu höchstens 0,06 Proz. an, so würden auf 100 ccm Glomerulusfiltrat 0,06 g N kommen, d. h. der Diureseharn müßte auf je 100 ccm. nur 0,06 N mehr enthalten. Ich finde auf 100 ccm 0,37 g N selbst wenn ich nicht berücksichtige, daß von den 358 ccm mehr sezernierten Harnes noch 100 ccm auf die Injektionsflüssigkeit entfallen. Da auch die Phosphatausfuhr gesteigert ist, und diese Vermehrung nach Loewi nur einer vermehrten Aktivität der Kanälchenzellen entstammen kann, so sind Stickstoff- und Phosphatvermehrung als Aktivitätssteigerung der Zellen infolge des diuretischen Reizes aufzufassen. Es ist dies eine weitere Bestätigung der Auffassung: Die Purinderivate wirken reizend, nicht lähmend auf die Zellen der Niere.

C. Versuche mit Phloridzin.

Für meine Untersuchungen hatten Phloridzinversuche von mehrfachen Gesichtspunkten aus besonderes Interesse. Das Phloridzin ist ein zweifelloses Reizmittel für die Kanälchenepithelien, und gleichzeitig ein kräftiges Diureticum. Es liegt vom Standpunkte Heidenhains aus nahe, anzunehmen, daß beide Phaenomene, Glykosurie und Diurese Folgen des Nierenreizes sind. Vom Standpunkte der Filtrationstheorie hält Loewi das Phloridzin für ein passives Diureticum so zwar, daß die in den Kanälchen produzierte Zuckermenge die Konzentrierung des Glamerulusfiltrats durch seine Wasseranziehung verhindere. Loewi gibt an, die Coffeindiurese vermehre die Phloridzinglykosurie nicht. Ist aber die Polyurie durch Purinderivate eine Reizwirkung, so müßte am Ende auch der Phloridzinreiz durch einen ferneren Reiz gesteigert werden, d. h. die Glykosurie zunehmen. Wirkt aber das Coffeïn lähmend auf die Zellen, welche

der Phloridzinreiz trifft, so müßte konsequenterweise unter Coffeïn die Phloridzinglykosurie abnehmen. Daß sie dies auch in Loewis Versuchen nicht tat, spricht schon gegen die lähmende Wirkung des Coffeïns, freilich auch nicht für eine Reizwirkung auf die betreffenden Zellen.

Meine Aufgabe war zunächst, festzustellen, ob sich durch starke Diuretica die Phloridzinglykosurie steigern ließe. Ich versuchte einmal, eine schon bestehende Glykosurie zu vermehren, dann durch Kombination von Phloridzin mit starken und schwach wirkenden diuretischen Salzlösungen verschiedene Intensitäten der Glykosurie hervorzurufen. Die folgenden Versuche zeigen, daß in der Tat durch einen diuretisch wirksamen Reiz die Phloridzinglykosurie vermehrt werden kann.

Versuch IX.

Foxhündin IV (Tab. VIa) 7200 g schwer, erhielt morgens 1 gr. Phloridzin subcutan. 6 Stunden später wurden 250 ccm 1 Proz. NaCl-lösung zur Unterhaltung einer mäßigen Polyurie intravenös injiziert. 30 Min. später wurde als Diureticum der Coffeïngruppe Dimethylamido paraxantinnatrium intravenös appliziert. Im ersten Versuche (13. II. 05) war der Zucker in der ersten Viertelstunde stärkster Harnflut von 2,4 auf 3,6 g erhöht, sank dann in den nächsten 2 Zeitabschnitten wieder unter die Norm, so daß im Durchschnitte der ersten Stunde pro Viertelstunde 1,8 g Dextrose, gegen 1,6 g vorher entleert wurden. Ein zweiter ganz analoger Versuch [1]) mit dem gleichen Diureticum unterscheidet sich vom vorigen nur darin, daß vor der Injektion des Purinderivates die Salzdiurese 45 Min. beobachtet wurde. Die Mehrausfuhr von Zucker war unerheblich, aber doch deutlich. Besonders in späteren Stunden tritt eine markante Mehrausscheidung von Zucker ein. Die im letzteren Versuche gegebene Paraxantindosis war eine höhere (nach v. Schröder ist dies beim Coffeïn ohne wesentlichen Einfluß), die Diurese aber geringer. Der Wasservorrat des Körpers war durch die reichliche Injektion der Salzlösung ausreichend groß. In beiden Versuchen wurde die Stickstoffmenge durch das Phloridzin gesteigert.

Im ersten Paraxantinversuche ist die Chlorausscheidung in den ersten 15 Minuten eine außerordentlich hohe im Vergleich zum vorangehenden Abschnitte und zur entsprechenden Zeit des zweiten Versuches. Im Parax. vers. I werden in 15 Minuten 48,4 Proz. Cl, in 45 Minuten 65,5 Proz. Cl vom Injizierten, eliminiert, später allerdings gar nichts mehr. Das ist um so auffälliger, als am nächsten Tage das zurückgehaltene Chlor und noch ein Überschuß dazu, entfernt werden. Im andern Paraxversuche werden in den ersten $^3/_4$ Stunden nur 28,8 Proz. Chlor eliminiert.

---

1) Es bedarf keiner besonderen Hervorhebung, daß Fütterung, Injektionen usw. stets zu gleichen Zeiten in gleicher Quantität erfolgten

Foxhündin Nr. 4.

Seit 4. II.: 200 g Fleisch, 100 Milch, 9 ½ h. a. m. 12. II. 05 7200 g Körpergewicht. 9½ h. a. m.: 0,6 g Phloridzin subcut. am 13. II. und 17. II. 05.

Zeiten.	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N	P_2O_5		Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N g	P_2O_5 g	
13. II. 05. 9½–3½	188	7,2	13,5	0,05	0,09	3,23	0,47	17. II. 05 9½–3½	194	5,4	10,4	0,03	0,06	3,02	0,27	
Injektion 250 ccm								Injektion								
1 % NaCl								250 ccm 1 % NaCl								
15 Minuten	7	10,0	0,7	0,06	0,004	0,08		15 Minuten	11	6,76	0,74	0,30	0,03			
15 Minuten	37	6,5	2,4	0,28	0,10	0,21		15 Minuten	23	6,76	1,65	0,30	0,07			
Injektion	0,395 Dimethylamido paraxantin natrium															
15 Minuten	87	4,2	3,6	0,91	0,79	0,09		15 Minuten	34	3,82	1,30	0,36	0,12			
								Injektion	0,60 g Dimethylamidoparax. natr.							
15 Minuten	39	2,3	0,9	0,40	0,16	0,10		15 Minuten	62	2,74	1,70	0,36	0,22			
15 Minuten	31	2,6	0,8	0,38	0,12	0,14		15 Minuten	38	3,82	1,50	0,33	0,13			
15 Minuten								15 Minuten	36	3,82	1,40	0,33	0,12	1,16		
17 Stunden	168	6,1	10,3	0,08	0,13	3,78	0,83	17 Stunden	250	7,2	18,0	0,09	0,22	3,57	0,82	
13. II. — 14. II.								17. — 18. II.								
24 Stunden	557		32,2		1,28	7,63	1,30	24 Stunden	650		36,6		0,97	7,75	1,09	
12. II. — 13. II.								16.—17. II.								
24 Stunden	163				0,21	7,14	0,89	24 Stunden	220				0,44	7,21	0,83	400 Fleisch
14. II. — 15. II.	182				1,07	8,9	0,88	18.—19. II.	397	5,3	21,4		1,29	14,91	1,58	keine Milch

Ausscheidung in 30 Minuten

	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N	P_2O_5		Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N g	P_2O_5 g
	44		3,1		0,10	0,29		vor Paraxantin	57		2,95		0,19		
	126		4,5		0,95	0,19		nach Paraxantin	100		3,20		0,35		

Auch die folgenden Stunden bringen keine nennenswerten Mengen Tage. Das geschieht im Wesentlichen erst am folgenden Tage.

Versuch X.

An der Foxbastardhündin V (Tab. 7 a) 16,3 kg schwer, wurden 2 tere Beobachtungen gemacht. Am 10. III 05 wurde 0,554 Phlordizin in 'roz. NaCl lösung iniziert und die auftretende Glykosurie mit der am III. beobachteten, welche durch 4,5 Proz. Salzlösung mit gleicher orizinmenge hervorgerufen war, verglichen. Aus der Tabelle ergibt ı, daß die stärkere Polyurie größere Zuckermengen herausschafft.

Nach dem Mitgeteilten kann kein Zweifel mehr sein, daß eine iftige Harnflut die Wirkung des Phloridzins von Beginn zu erhöhen und bereits bestehende Glykosurie zu ;igern vermag[1]).

Daß die Phloridzinpolyurie eine aktive ist, scheint mir nach ;enden Überlegungen die wahrscheinlichste Annahme: Wäre eine öhte Glomeruluspermeabilität die Ursache der Polyurie, so müßte onders bei Überernährung die N-Menge im Harn zunehmen, ; bekanntlich nicht der Fall ist. Wäre bei gleichbleibender merulusfiltration die Hemmung der Rückresorption in den Schleidurch den osmotischen Druck der Dextrose die Ursache der oridzinpolyurie, so müßte die Konzentrierung wenigstens so weit ıen, daß die höchst mögliche osmotische Konzentration des Phlozinharns erreicht würde. Ganz abgesehen davon, daß hierauf nicht ıchtet wurde — das spezifische Gewicht gibt bekanntlich nicht ı geringsten Anhalt für die osmotische Konzentration — ist die ıotische Konzentration einer Zuckerlösung, wie sie die glykossche Eigenschaft des Phloridzin im allgemeinen erzeugt, nicht erheblich, daß sie die obere Grenze der Konzentrierung erreichte. 'rozent Dextroselösungen deprimieren den Gefrierpunkt des Wassers etwa — 0,5°. Auf andere Unzulänglichkeiten der diskutierten nahme einzugehen, erübrigt sich in Hinblick auf die Kritik hers.

Zur Erklärung der Phloridzinpolyurie erscheint es mir fruchtter, den Vorgang der Zuckerproduktion selbst in den Zellen der nälchen in den Vordergrund der Betrachtung treten zu lassen.

---

1) Anmerkung: Es ist hierbei gleichgültig, ob die Phloridzinglykosurie auf ipaltung von Zucker aus Eiweiß bereitet, oder wie sonst etwa die Bildung chieht. Eine Reaktion der Nierenzellen auf den Phloridzinreiz ist die Glyurie sicherlich.

Gewicht 5. III. 16 300 g „ 10. III. 16 600 g	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N	P_2O_5	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	N	P_2O_5
ab 1. III. 05 400 Fleisch 250 Milch	Versuch 4. III. 05							Versuch 10. III. 05						
Vortag	590	—	—	0,15	0,88	15,62	2,05	474	—	–	0,12	0,55	16,70	2,31
Versuchstag Fütterung 6 Std.	165	—	—	0,07	0,11	4,41	0,68	148	–	—	0,06	0,09	5,31	0,61
	Injektion: 240 ccm, 7,02 Cl, 0,554 Phlorizin							Injektion: 240 ccm, 1,56 Cl, 0,554 Phlorizin						
Nach 17 Minuten	117	0,7	0,83	0,64	0,77			45	1,4	0,64	0,24	0,11		
„ 30 „	215	1,8	3,09	0,80	1,69	3,12		82	2,4	1,78	0,36	0,29	2,93	
„ 30 „	205	1,1	2,38	0,66	1,36			51	3,5	1,78	0,29	0,15		
„ 30 „	137	1,5	2,06	0,65	0,88			39	4,6	1,80	0,28	0,11		
„ 2 „	280	1,9	5,4	0,63	1,77	2,08		115	5,0	5,76	0,44	0,51	1,29	
„ 15 „	185	1,6	2,9	0,48	0,88	5,12	1,28	165	0,7	1,20	0,25	0,41	4,59	0,71
Versuchstag 24 Stunden	1313	1,3	16,6	0,57	7,45	14,73	—	645	2,01	12,96	0,26	1,66	14,13	
Nachtag 24 Stunden	323		—	0,43	1,40	16,21	1,91	541	–	—	0,15	0,81	16,17	2,12

Anmerkung: In beiden Versuchstagen wenige Sekunden nach der Injektion Erbrechen.

Die den Zucker produzierenden und eliminierenden Zellen können naturgemäß nur eine Dextroselösung solcher Konzentration herstellen, die ihre Funktionen nicht heeinträchtigt. Welches die höchstzulässige Konzentration ist, bis zu der die Zellen die Zuckerlösung bringen, läßt sich nicht exakt angeben. Nehmen wir an, daß die höchste Konzentration des (menschlichen) Harnes (Δ = — 2,30°) diejenige darstellte, bei der normale Zellfunktionen möglich sind (vergl. die mikroskopischen Forschungen von Sobieranki (l. c.) Castaigne et Rathery[1]), fernar Achard et Paisseau[2]) — eine einigermaßen willkürliche Annahme, die aber doch wohl einen ungefähren Anhalt gibt — so würde dieses Konzentrationsmaximum einer ca. 18 Proz. Dextroselösung entsprechen. Oben ist gesagt, weshalb das zu der Lösung erforderliche Wasser nicht vermehrtes Glomerulusprodukt sein kann. Es bleibt also das die Kanälchen umspinnende Capillarnetz übrig, ein Gefäßgebiet, das ja auch die Blutmenge, aus der der Zucker produziert oder conzentriert wird, an die Zellen heranbringt. Ich folgere:

Sowohl der Zucker wie das zu seinem Transporte nötige Lösungswaser werden durch die Zellen der Tubuli contorti abgeschieden und dem Harne beigemengt. So werden Phloridzinglykosurie und Phloridzinpolyurie hervorgerufen.

Résumé der Versuche am nierengesunden Tier:

1. Die Injektton hypertonischer Salzlösungen hat von der angewendeten Konzentration abhängende diuretische Wirkungen. Im Allgemeinen ist die Chlorausscheidung nach Injektion hypertonischer Kochsalzlösungen nach mehreren Stunden annähernd quantitativ. Auch nach längerer fast kochsalzfreier Ernährung ist die Elimination vollständig, verläuft aber langsamer.

2. Durch Kombination der Salz- mit der Theophyllindiurese wird die Polyurie erheblich verstärkt. Der Kochsalzgehalt des Harns steigt absolut erheblich an, in ziemlich weitgehender Unabhängigkeit von der vorangehenden Ernährungsweise. Prozentualiter ist der Kochsalzgehalt in der kombinierten Salz-Theophyl-

1) Semaine Médic. 1903 Nr. 38. Compt. rend. soc. biol. 54, 1531. 1902.
2) Compt. rend. soc. biol. 1904. 26. III.

lindiurese ebensohoch wie bei der einfachen Sa
diurese.

3. Nach Injektion einer Kochsalz-Phosphatmischu
werden beide Komponenten prozentualiter ziemli
gleichmäßig ausgeschieden. Die Kombination mit Th
phyllin befördert einseitig die Eliminierung des Ko
salzes, während es auf die Phosphatausfuhr ohne erhe
lichen Einfluß ist.

4. Eine energische Polyurie vermag unter Umständ
auch die Ausscheidung im Körper gebildeter Phosph
zu beschleunigen. Der Harnstickstoff ist meist im 1
ginne einer Polyurie gesteigert, nimmt dann bei n
bestehender Harnflut ab, so daß die Gesamtmenge
in 8 oder mehr Stunden seit Beginn der Polyurie e
leerten Stickstoffmengen normale ja subnormale We
zeigen kann. Diese „Stickstoffausschwemmung" w
besonders markant, wenn die Polyurie etwa 10 Stun
nach der Fütterung stickstoffreicher Nahrung eingelei
wird, kann aber bei knapper Stickstoffzufuhr auch a
bleiben. Bei reiner Theophyllindiurese wurde einn
in der ersten Stunde subnormale N-Ausscheidung be
achtet.

5. Forciert man durch absolute Karenz die Sa
entziehung, so vermag die Salz-Theophyllinmischu
wohl noch Polyurie hervorzurufen, doch wird v
Kochsalz über die Hälfte, vom Phosphat alles retini
Das Auftreten reichlicher Eiweißmengen charak
risiert diese Erscheinung als Folge von Nier
insufficienz.

6. Die Phloridzinglykosurie wird durch Diuretica
Salz- und Purinreihe gesteigert. Letztere steig
den glykosurie- und polyurie erzeugenden Phloridz
reiz.

7. Die Diuretica wirken im Sinne eines die Nier
zelle treffenden, funktionssteigernden Reizes. We
Salze, noch Purine, oder Phloridzin wirken durch I
sorptionslähmung diuretisch.

Versuche mit Chromvergiftung.

Nach den geschilderten Vorversuchen wurden die Hunde
gelbem Kaliumchromat (0,003 — 0,005 gr pro Kilo) intravenös, o

subcutan mit entsprechend höherer Dosis vergiftet. Die Höhe der Dosis mit der eine energische, aber nicht zu rasch tötliche Nephritis zu erzielen ist, richtig zu treffen, gelingt nicht immer. Anscheinend spielt die Individualität des Tieres hierbei eine erhebliche Rolle. Die in meinen Versuchen gewählten Chromatmengen sind im Vergleich zu den von Anderen bei Kaninchen verwendeten Dosen sehr kleine.

Ich gebe zunächst die einzelnen Versuche mit den dazu gehörenden Tabellen.

Versuch XI.

Teckel, seit 7. VIII. 04 bei gleicher Diät, hatte zu den Diureseversuchen am 12. VIII. und 15. VIII. gedient Am 22. VIII. 04 wurde der Diureseversuch vom 12. VIII. mit der Modifikation wiederholt, daß der Lösung, die in 100 ccm 3,00 Kochsalz und Natriumphosphat entsprechend. 0,438 P_2O_5 enthielt, 0,04 gr chromsaures Kali zugesetzt waren (siehe Tab. 3 c, d). Es ist interessant, die beiden Versuchstage miteinander zu vergleichen.

Zunächst fällt die sehr bald erfolgende Vermehrung der Polyurie unter Chromateinfluß auf. Die Chlorausscheidung zeigt sich alsbald absolut etwas verringert. Berücksichtigt man aber die Chlormengen, die am Chromtage ausweislich der vorher beobachteten Menge zu erwarten waren, so berechnet sich sogar noch ein geringes Plus an Chlor zu Gunsten der Salz-Chrompolyurie. (Es wurden 94,2 Proz. von Injizierten in 3 1/2 Stunden entleert; im Salzversuche 92,7 Proz.) Das Phosphat wird durch die Chromzufuhr nicht unerheblich beschleunigt eliminiert. Auch der Stickstoff ist anfänglich vermehrt.

In der Tagesmenge zeigt sich am Chromtage der Gesammt-N unverändert gegen den Vortag, die Phosphatausscheidung, abzüglich der injizierten Menge ist deutlich vermehrt, die Chloride sind ganz unerheblich erhöht.

Es ergibt sich, daß das Chromat in diesem Falle im Anfange seiner Einwirkung einen erheblichen diuretischen Reiz ausgeübt hat und zwar nicht nur auf die Wasserabscheidung, sondern auch auf die festen Bestandteile, wenigstens auf das Phosphat. Vorübergehend und gering war die Vermehrung der Chloride und des Stickstoffs.

Ganz anders gestalteten sich die Ausscheidungen, als das Chromat einige Zeit gehabt hatte, seine schädigende Wirkung zu entfalten.

Im Versuche am 24. VIII. wurde die gleiche Lösung, die am 12. VIII. 04 iniziert war, unter gleichen Bedingungen intravenös appliziert. Ein Blick auf Tab. 3 c und 3 d lehrt, daß ganz erhebliche Retentionen nunmehr eingetreten sind. Bemerkenswert ist, daß wiederum das Phosphat leichter als das Kochsalz eliminiert wird. Die Stickstoffausschei-

Tabelle 3c.

Teckel.

Datum	Harn-menge	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Zei Stdn.	
20. VIII.	64	0,21	0,14	0,75	0,48	3,13	10	
	61	0,13	0,08	0,67	0,41	2,03	14	
20. VIII.	125	0,17	0,22	0,71	0,89	5,16		
	84	0,08	0,07	0,57	0,48	3,14	10	
	109	0,12	0,13	0,50	0,54	2,05	14	
21. VIII.	193		0,20		1,02	5,19		
	41	0,12	0,05	0,73	0,30	1,76	7	100 cm^3 3,0
	81	0,55	0,45	0,34	0,28	0,81	1	0,44 P_2C
	62	0,67	0,41	0,21	0,13	0,32	½	0,04 K_2Cr
	156	0,64	1,01	0,20	0,30	0,71	2	
	148	0,23	0,34	0,49	0,72	1,71	13½	
22. VIII.	488		2,27		1,73	5,33		cf. 12. VIII. (
	93	0,17	0,15	0,50	0,47	2,01	10	
	64	0,07	0,05	0,65	0,42	1,99	14	
23. VIII.	157		0,20		0,89	4,00		
	29	0,05	0,01	0,63	0,18	1,01	6	
	33	0,50	0,17	0,32	0,10	0,44	1	100 cm^3 3,0 1
	14	0,61	0,09	0,54	0,08	0,19	½	0,44 P_2C
	26	0,64	0,17	0,66	0,17	0,40	2	
	105	0,67	0,71	0,72	0,76	2,38	14½	
24. VIII.	207		1,15		1,29	4,42		cf. 12. VIII.
	62	0,49	0,31	0,54	0,33	1,65	10	
	75	0,64	0,48	0,62	0,46	2,54	14	
25. VIII.	137		0,79		0,80	4,19		
	32	0,61	0,19	0,54	0,17	1,04	6	100 cm^3 3,0
	150	0,62	0,94	0,13	0,19	1,37	1	0,44 P_2O
	52	0,72	0,38	0,06	0,03	0,43	½	0,4 Theoph
	96	0,88	0,84	0,13	0,12	1,01	2½	
	159	0,69	1,09	0,43	0,69	4,03	14	
26. VIII.	489		3,43		1,21	7,88		cf. 15. VIII. 0
	74	0,41	0,30	0,60	0,44	2,65	10	
	94	0,46	0,43	0,22	0,21	3,75	14	
27. VIII.	168		0,73		0,65	6,40		

	Salzdiurese						22. VIII. Salzdiurese + Chromat.						
12. VIII. 04	Harn	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Harn	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	
Normale Urinmenge pro Stunde	7,5	0,47	0,035	0,53	0,04	0,38	7		0,009		0,076	0,298	
Injektion 100 ccm³			1,95		0,438				1,95		0,438		+ 0,04 K_2CrO_4
Diurese I Hälfte pro Stunde	62,5	0,91	0,57	0,29	0,180	0,415	102,5	0,59	0,605	0,26	0,270	0,725	
Diurese II Hälfte pro Stunde	38	1,07	0,405	0,25	0,095	0,29	78	0,65	0,505	0,19	0,150	0,355	
Summe der Diureseausscheidung. 3 1/2 Stunden	201		1,95		0,550	1,310	299		1,870		0,710	1,840	
Differenz gegen die Normalausscheidung	175		1,81		0,390	0,210	274,5		0,839		0,444	0,798	
Vom Iniciertem ausgeschieden in %													
Diurese I Hälfte total		2 Std.	54,8 %		63,6 %			1 1/2 Std.	43,3 %		65,5 %		
Diurese II Hälfte total		2 Std.	37,9 %		25,0 %			2 Std.	50,9 %		32,9 %		

Chromnephritis

24. VIII. 04	Harn	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Harn	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	26. VIII. 04
Ohne Diurese pro Stunde	7,6		0,01		0,04	0,19	5,6		0,032		0,029	0,173	
Injektion 100 ccm³			1,95 g Cl		0,438 g P_2O_5		0,40 g Theoph.		n. a. 1,95 g Cl		0,438 g P_2O_5		
Diurese I Hälfte pro Stunde	30,5	0,57	0,175	0,43	0,130	0,41	130,5	0,65	0,848	0,11	0,139	1,16	
Diurese II Hälfte pro Stunde	13	0,65	0,085	0,65	0,085	0,20	48	0,88	0,421	0,13	0,061	0,51	
Summe der Diureseausscheidungen	73	0,58	0,430	0,48	0,350	1,030	298	0,73	2,151	0,12	0,346	2,81	
Differenz gegen diuresefreie Zeit	46,4		0,395		0,210	0,365	279		2,039		0,244	2,20	
Vom Injizierten in % ausgeschieden während der ganzen Diurese I			12,1%		27,4%				64,7%		41,1%		
dito Diurese II			7,4%		21,0%				39,8%		14,6%		
			19,5%		48,4%				104,6%		55,7%		
In den der Diuresefolgenden 14 1/2 Stunden			34,1%		73,5%		Der Diurese folg. 14 1/2 Std.						
In den folgenden 24 Stunden			30,1%								46,8%		

dung wird durch die Polyurie vorübergehend erheblich gesteigert. In den der Polyurie folgenden $14^1/_2$ Stunden wird fast der ganze Rest de Phosphates, aber nur ein kleiner Teil des Kochsalzes ausgeschieden Auch an dem folgenden Tage wird nur ein weiteres Drittel des injizierte Chlorids eliminiert.

Bei bestehender Chromnephritis wurden also Kochsalz un Phosphat in erheblich verlangsamten Tempo ausgeschieden. Di Niere zeigt sich hierbei für das Chlorid erheblich weniger durcl gängig als für das Phosphat.

Oder sollte die „Rückresorption" des Kochsalzes durch di Chromwirkung abnorm erhöht sein, so daß nur das schwer diffusibl Phosphat der Resorption entgeht? Man würde hiernach eine erhöh Nierentätigkeit an Stelle der Niereninsufficienz annehmen. Abe wenn auch das Kochsalz resorbiert wurde, so dürfte nicht auch da Phosphat gegen die Norm so erheblich verringert sein, wie es ir Chromversuche der Fall ist. Weiter widerspricht der folgend Theophyllin-Salzversuch dieser unwahrscheinlichen Annahme.

Die Salzlösung die am 26. VIII. iniziert wurde enthielt außer Kocl salz und Phosphat in der früheren Quantität 0,4 gr. Thephyllinnatr. ace Die eintretende Polyurie war sehr erheblich, wie ein Vergleich mit der 15. VIII. zeigt, sogar noch stärker als im Parallelversuche im normale Zustande. Das Kochsalz wird zwar vollständig, aber erheblich lang samer als in der Norm ausgeschieden. Es erscheint kein Chlorübe schuß im Harn. Die Phosphatausscheidung ist unvollständiger als ir Normalversuche, aber nur wenig stärker als im Versuche vom 24. VII ohne Theophyllin. Auffallend ist die starke N-ausschwemmung im Theo phyllinversuche. Sie zeigt an, daß durch die Nephritis eine Retentio von N an den Vortagen stattgefunden hatte. In den 4 letzten Tage vor der Vergiftung wurden 20 g N entleert, in den folgenden 4 Tage unter Chromwirkung 18 g. Die fehlenden 2 g N werden durch di Harnflut am 26. VIII. herausgeschwemmt. Das Theophyllin hat auch be der Nephritis seine hervorragende diuretische Wirksamkeit erwiesen

Unter dem Einflusse der Theophyllinsalzdiurese hat sich ein starke Harnflut mit kompleter Ausscheidung des injizierten Koch salzes eingestellt, während die Phosphate durch die Polyurie in ihre Ausscheidung fast gar nicht beeinflußt worden sind. Eine vermehrt „Glomerulusfiltration" hätte auch das Phosphat erheblich ansteige lassen, etwa dieselben Mengen wie im Versuche vom 15. VIII herausbefördern müssen.

Wirkt das Theophyllin resorptionslähmend, so könnte man dami allenfalls die vermehrte Chloridabgabe, nicht aber die unveränderte Phosphatausscheidung bei stärkster Polyurie, erklären. Auch diese Versuch weist wiederum darauf hin, daß die Purinkörper durc

Reizung der Nierenepithelien diuretisch wirken und beweist durch das Verhalten der Phosphatausscheidung, daß die Chlorretention bei der Chromnephritis nicht die Folge vermehrter Rückresorption sein kann.

Versuch XII.

Tabelle 4b.

Foxhündin 2.

Datum	Harnm.	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Zeit	
18. X	112	0,23	0,25	0,70	0,79	5,75	24 Std.	100 g Fleisch 100 ccm Milch
19. X.	123	0,12	0,15	0,67	0,83	6,05	24 „	
	62	0,08	0,05	0,40	0,25	3,14	6 „	
	154	0,13	0,20	0,55	0,85	3,41	18 „	0,04 K_2CrO_4 intravenös in 20 cm³ 1 % NaCl
20. X.	216		0,25		1,10	6,55	24 „	
21. X.	427	0,03	0,12	0,21	0,88	4,66	24 „	

Die Foxhündin II der Tab. 4a wurde nach den Nucleinsäureversuchen am 19. X. 04 mit Chromat vergiftet (cf. Tab. 4b). Die intravenös gereichte Dosis von 0,04 g war für das 5320 g schwere Tier zu hoch. In den ersten 24 Stunden betrug die Eiweißmenge bereits 2 Proz. und stieg am folgenden Tage auf 3 Proz., wo auch die Chromglykosurie auftrat mit 8,5 g in der Tagesmenge.

Der Vergiftung folgte unmittelbar eine starke Polyurie mit merklicher Steigerung des Chlorids, der Phosphate und des Stickstoffs. Am 2. Tage wurde das dreifache des Normalen an Harn entleert. Die festen Bestandteile wurden prozentualiter in stark verminderter Menge, absolut normal ausgeschieden. Das Tier ging 4 Tage nach der Vergiftung ein.

Mit der enorm gesteigerten Harnmenge konnten in diesem Falle trotz schwerer tötlicher Nephritis noch normale Mengen fester Bestandteile entleert werden. Die Permeabilität war für diese Stoffe also erhalten. Man könnte von einer Konzentrationsunfähigkeit der Niere sprechen. Die auch hier gefundenen weitgehenden Zerstörungen der Kanälchenepitelien bei unversehrten Glomerulis macht mir die Deutung wahrscheinlich, daß diese Absonderung eines abnorm reichlichen diluierten Harnes ein Kompensationsvorgang in den Gefäßknäueln sei, deren vermehrte Sekretion den Ausfall der affizierten Kanalzellen auszugleichen bestrebt ist.

Versuch XIII.

Die Foxhündin III hatte zu den Nucleinsäureversuchen der Tab. 5a gedient. Sie wurde am 7. XI. 04 mit 0,02 g K_2CrO_4 intravenös vergiftet, bei einem Körpergewicht von 6550 g gleich nach der Fütte-

rung mit 150 g Fleisch und 15 g Nucleinsäure, cf. Tab. 5 b und c. Albuminurie trat bald ein und nahm bis auf 1 Proz. und 3 Proz. in den ersten Tagen zu. Die Glykosurie war recht unerheblich. Vergleicht man die Urine dieses Vergiftungstages mit dem normalen Paralleltage (26/27. X. Tab. 5 a), so macht sich außer einer Minderausscheidung von Chlor keine markante Differenz bemerklich. Am Chromtage ist die Chlorausscheidung gegenüber dem Vortage so gut wie unverändert. Am folgenden Tage ist die Urinmenge erheblich, am dritten Tage noch stärker vermehrt. Eigentümlicherweise steigt hier trotz bestehender heftiger Nierenaffektion die Chlorausfuhr in den ersten Tagen nach der Vergiftung beträchtlich an, eine Tatsache, die recht auffallend ist, weil der Harnstickstoff abnimmt bei ganz gleicher Nahrungsaufnahme.

Tabelle 5 b.

Foxhündin III.

Datum	Harnm.	Cl %	Cl g	P O₅ %	P_2O_5 g	N	Stund.	
26/27. X.	107	0,025	0,027	1,67	1,785	4,00	9	Ber. durch Subtrakt. der in d. Std. 11—13
	90	0,360	0,324	1,53	1,376	3,89	15	ausgesch. Meng. v. d. Werten d. Std. 1—11
	197	0,178	0,351	1,60	3.161	7,89		150 Fl. + 15 g Nucleinsäure
6/7. XI.	205	0,075	0,154	0,41	0,840	6.34	24	150 Fl. 100 Milch
	119	0,026	0,031	1,35	1,60	4,83	9	0,02 K_2CrO_4 intrav. 150 Fl. + 15
	87	0,149	0,130	1,76	1,530	3,61	15	Nucleins.
7. XI.	206	0,078	0,161	1,52	3,130	8,44		
8.	272	0,087	0,236	0,382	1,04	6,13	24	150 Fl. 100 Milch
9.	382	0,187	0,716	0,360	1,375	4,39	„	do. Urin nicht kathet.
10.	222	0,287	0.630	0,338	0,750	3,28	„	do. } nicht katheterisiert.
11.	145	0,181	0,262	0,424	0,615	6,07	„	do.

Die Stickstoffelimination ist höchst wahrscheinlich insufficient geworden bei intakter Fähigkeit der Niere für Salzausscheidung. Das Tier nahm nur 250 gr. in 10 Tagen der Nierenentzündung ab und erholte sich dann auffallend rasch bei vorübergehend gemischter Diät. Am 9. Tage nach der Vergiftung war die Hündin eiweißfrei und blieb dauernd normal, wie spätere Ausscheidungsversuche bewiesen. 1 Monat nach der ersten Vergiftung wurde das Tier mit gleicher, jetzt subkutan applizierter Dosis vergiftet. Die Wirkung auf die Nieren war wiederum energisch, cf. Tab. 5 c. Die ersten 2 Tage ergaben nach ganz passagerer Vermehrung der Harnmenge eine unerhebliche Steigerung der Stickstoffausfuhr, und eine deutlich nachweisbare Verminderung des Chlors im Harn. Dieser Befund steht in einem gewissen Gegensatze zu dem bei der ersten Vergiftung erhobenen. Nun folgt ein Tag mit dem Nucleinsäureversuche und dieser ergibt für die bereits ausgebildete Nephritis das Bestehen der Niereninsufficienz für Chlor, Phosphat und Stickstoffelimination. Man vergleiche den 1. XII mit dem 8. XII.). Der Einwand, daß möglicherweise die Resorption der Nucleinsäure keine ausreichende

Tabelle 5c.

Foxhündin 3.

Datum	Harnm.	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Zeit Std	
1. XII.	165	0,12	0,19	0,47	0,75	5,04	24	150 Fl. 100 Milch
	124	0,02	0,03	1,23	1,52	3,96	9	do. + 15 g Nucleinsäure
	33	0,10	0,03	1,69	0,56	1,26	3	
	55	0,41	0,22	1,75	0,97	2,79	12	
2. XII.	212		0,28		3,05	8,01		
3.	94	0,36	0,34	0,76	0,72	5,10	24	150 Fl. 100 Milch
4.	218	0,19	0,42	0,44	0,96	6,01	24	do.
5.	274	0,11	0,31	0,35	0,96	6,71	24	do. 0,02 K_2CrO_4 subcut.
6.	220	0,14	0,31	0,38	0,83	6.57	24	150 Fl. 100 Milch
7.	152	0,16	0,24	0,59	0,90	6,89	24	do.
	47	0,02	0,01	1,39	0,66	2,12	9	150 Fl. 100 Milch + 15 g Nucleinsäure
	59	0,001	0,0005	1,85	1,09	2,62	3	
	43	0,34	0,15	1,97	0,85	2,50	12	
8.	149		0,16		2,60	7,24		
	425	0,79	3,36	0,07	0,29	2,06	4	100 cm³ 5 g NaCl 0,32 Theophyllnatrac.
	71	0.23	0,16	1,30	0,93	4,16	20	150 Fl. 100 Milch
9.	496		3,52		1,22	6,22		
10.	109	0.16	0,17	0,95	1,04	7,22	24	150 Fl. 100 Milch

war, scheint mir nicht berechtigt, da es am nächsten Tage gelang durch eine energische Kochsalz-Theophyllindiurese am nüchternen Tier eine Ausschwemmung von Phosphat und Stickstoff zu erreichen. Rechne ich die Diureseausscheidung an N, abzüglich der in dieser Zeit zu erwartenden Werte zu den Zahlen am Nucleinsäuretage, so erhalte ich etwa normale N-Zahlen. Phosphat ist nur in geringer Menge durch die Diurese ausgeschwemmt.

Die Diurese selbst war für die Ausscheidung des Cl sehr wirksam. Es wurden in 4 Stunden über 100 Proz. des eingeführten Kochsalzes im Harn entleert.

Bei diesem Tiere ist die Verzögerung der Ausscheidung der Stoffwechselschlacken sehr deutlich, trotzdem wie stets die Harnmenge vermehrt ist. Bezüglich der Chlorausfuhr sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Durch den kräftigen Reiz des Theophyllins auf die Niere wurden die retinierten Produkte herausbefördert.

Die kranke Niere hat hier die Kompensation der Epithelinsuffiizenz durch vermehrte Glomerulustätigkeit nicht herzustellen vermocht. Es scheinen die Anforderungen an diese zu hohe gewesen zu sein. Es ist bemerkenswert, daß der Theophyllinreiz diese Kompensation herstellt und die Retention beseitigt.

Tabelle 6b. (Versuch XIV.)

Foxhündin Nr. 4.

Datum	Harnmenge	Zucker %	Zucker g	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N	Datum	Harnmenge	Zucker %	Zucker g	Cl %	Cl g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N
24. II.	475				0,70		1,55	14,07	16. II.	220				0,44		0,83	7,21
25. II.	Injekt. 0,7 Phloriz.								17. II.	Injekt. 0,7 Phloriz.							
5 Std.	182	6,6	10,1	0,10	0,18		0,28	2,54	6 Std.	194	5,4	10,40	0,03	0,06		0,27	3,02
			Injekt. 250 ccm 1% NaCl									Injekt. 250 ccm NaCl 1%					
30 Min.	64	5,3	3,4	0,26	0,17			1,45	30 Min.	34	6,7	2,39	0,30	0,10			1,16
15 „	35,5	4,0	1,5	0,29	0,10				15 „	34	3,8	1,3	0,36	0,12			
					Injekt. 0,05 K_2CrO_4							Injekt. 0,6 g Paraxantin					
15 „									15 „	62	2,7	1,7	0,36	0,22			
15 „	63,5	4,9	3,1	0,19	0,12				15 „	38	3,8	1,5	0,33	0,13			
15 „	38	3,9	1,5	0,18	0,07				15 „	36	3,8	1,4	0,33	0,12			
18½ Std	485	4,6	22,2	0,08	0.39		1,46	8,26	1 d. 1½ St	250	7,2	18,0	0,09	0,22		0,82	3,57
24 „	868		41,8		1,03		1,74	12,25		650		36,6		0,97		1,09	7,75
									24 „								
Normal in 45 Min. Diurese			4,9		0,27							3,69		0,22			
Cr. in 45 Min. Diurese			4,6		0,19							4,6		0,47			

Versuch XIV.

Durch die Phloridzinversuche an der Foxhündin IV. (Tab. 6a, 13. und . II. 05.) hatte sich zeigen lassen, daß eine Purinkörperdiurese die ykosurie erheblich zu steigern vermag. Es wurde nunmehr am 25. 05 ein Parallelversuch mit Chromatinjektion an Stelle eines harmlosen ureticum unternommen (Tab. 6 b). Das 6830 g schwere Tier erhielt)rgens 0,7 g Phloridzin subkutan und 5 Stunden später 250 ccm 1 Proz, ıCllösung in eine Schenkelvene. Nach 45 Minuten wurde 0,05K_2CrO_4 ravenös appliziert, eine hohe Dosis, die übrigens an die Mengen wie sie ellin und Spiro Kaninchen verabreichten, nicht entfernt heranreicht.

Es zeigte sich, daß die Harnmenge in den ersten 15 Minuten ganz ıeblich gegen die vorherige Normalsekretion sank, dann wieder etwa rmal wurde und weiterhin sehr bedeutend stieg, so zwar, daß die ɹkste beobachtete Paraxantindiurese noch erheblich übertroffen wurde.

Die Chloride werden sofort erheblich prozentual und absolut verndert. Die spätere Harnflut bringt einen Ausgleich hervor, so daß Tagesmenge des Chlors etwa ebenso groß wie im Vorversuche am . II. ist.

Die Phloridzinglykosurie blieb in der Zeit der anfänglichen Harnminderung unverändert hoch, um später ganz erheblich über die rm zu steigen.

In den folgenden Tagen nahm der Hund kaum Nahrung zu sich, rde recht matt, erbrach häufig Schleim und etwa genossene Milch. r Urin wurde so stark verunreinigt, daß eine Untersuchung nicht hr angängig war. Am 4. Tage wurde eine Urinportion von 47 ccm ı aufgefangen. Sie enthielt keinen Zucker, gab sehr starke Biuretction, aber beim Kochen und Zusatz von Essigsäure nur minimale alescenz. Die Albuminurie war sehr viel geringer geworden. Nun rde 0,8 g Phloridzin injiziert. Das Tier produzierte bis zum Nachtage keinen Tropfen Urin. Zur Anregung der Diurese wurde dann h eine intravenöse Injektion von 135 ccm 1 Proz. NaCl gemacht, und Minuten später 0,6 Dimethylaminoparaxantin intravenös injiziert, rauf sehr bald leichte Krämpfe auftraten. Das dem Tode anscheiıd nahe Tier wurde entblutet und das gewonnene Blut untersucht unten).

Versuch XV.

Die der Tab. 7 a entsprechenden Phloridzinversuche an der Foxtardhündin V verliefen folgendermaßen:

Nach Verschwinden der letzten Phloridzinglykosurie, die vom 13.—15.III ;ehalten hatte, wurde das 16,5 kg schwere Tier mit 0,1 g K_2CrO_4 kutan vergiftet cf. Tab. 7 b. Albuminurie und Glykosurie setzten mpt ein. Letztere war allerdings sehr vorübergehend und lieferte 0,64 g Zucker, um bald bis auf geringe Spuren (minimale Reduk- ı im enteiweißten Harn) zu schwinden.

Leider erbrach das Tier von seinem Futter (400 g Schabefleisch ccm Milch) am Tage der Vergiftung 75 g Fleisch, wodurch der gleich des Chromtages mit dem Normaltage vereitelt wird.

Tabelle 7b.

Foxbastardhündin Nr. 5.

Datum Zeit	Harn ccm	Zucker %	Zucker g	Chlor %	Chlor g	P_2O_5 %	P_2O_5 g	N g	Gewicht { 10. III. 16660 g, 18. III. 14690 g
12. III. 05	412			0,20	0,81	0,41	1,70	14,05	Seit 1. III. 05 400 g Fleisch, 250 Milch
13. III. 5 Std.	281	5,07	14,25	0,06	0,16	0,25	0,70	4,81	1 g Phloridzin subcutan
4 Std.	205	6,60	13,54	0,11	0,23	0,34	0,79	5,88	
14 Std.	280	9,91	27,75	0,24	0,66	0,28	0,81	6,59	
13./14. 24 Std.	766	7,77	55,5		1,04		2,30	17,28	Gleiche Nahrung
14. III. 9 Std.	267	5,79	15,46	0,08	0,22	0,52	1,38	11,44	
15 Std.	127	5,00	6,35	0,17	0,22	0,61	0,78	5,67	
14./15. 24 Std.	394	5,45	21,81		0,44		2,16	17,11	Gleiche Nahrung
15. III. 9 Std	193	0,16	0,30	0,10	0,19	0,62	1,19	10,34	
15 Std.	112	—	0,0	0,15	0,17	0,71	0,80	4,81	
15./16. 24 Std.	305		0,30		0,36		1,99	15,15	Gleiche Nahrung
16. III. 9 Std.	248	—	—	0,05	0,13	0,34	0,84	9,37	0,1 g K_2CrO_4 subcutan
15 Std.	83	0,76	0,64	0,06	0,05	0,36	0,31	0,81	Erbricht n. 6 Std. 75 g Fleisch
16./17. 24 Std.	331	0,19	0,64		0,18		1,15	10,18	400 Fleisch 250 Milch, Erbrechen
17. III. 6 Std.	84	Spur		0,04	0,04	0,35	0,30	1,63	170 ccm Milch
		Injektion 240 ccm 10,8 NaCl + 0,554 Phloridzin intrav.							
15 Min.	8 }	0,41	0,24	0,30	0,18			} 2,17	Erbrechen
30 Min.	51 }								
30 Min.	63	1,06	0,67	0,40	0,25				
30 Min.	20	1,00	0,20	0,44	0,09				
2 Std.	135	1,54	1,98	0,35	0,48				
14 Std.	469	2,03	9,55	0,36	1,69	0,26	1,21	5,15	
17./18. 24 Std.	830	1,50	12,44		2,73		1,51	8,95	
18. III. 9 Std.	112	1,16	1,30	0,20	0,22	0,32	0,36	1,54	250 Milch, Erbrechen
15 Min.	340	0,84	2,87	0,30	1,03	0,13	0,45	2,98	
18./19. 24 Std.	452	0,92	4,17		1,25		0,81	4,52	
19. III. 24 Std.	550	Spur		0,48	2,61	0,10	0,53	3,07	250 Milch, Erbrechen
20. III. 05									
5 Std.	133	0,38	0,50	0,47	0,62	0,07	0,09	0,96	1 g Phloridzin subcutan
4 Std.	38	0,79	0,30	0,03	0,01	0,05	0,02	0,42	Etwas Milch, bald erbrochen
15 Std.	110	Spur		0,44	0,48	0,11	0,12	0,75	
24 Std.	281	0,28	0,80		1,11		0,23	2,13	

Am 17. III. 05. wurde im nephritischen Zustande der Versuch vom 4. III. 05 wiederholt (Tab. 7 b). Hier ergab sich eine bedeutende Verzögerung der Phloridzinglykosurie. Dieselbe war nicht aufgehoben, denn allmählich erschien doch eine Zuckermenge, die im Ganzen die normale Zuckerproduktion völlig erreicht. In den ersten 3³/₄ Stunden nach der Injektion der Salzphloridzinlösung werden normaliter 13,8 g Dextrose, jetzt nur 3,1 g Zucker ausgeschieden. Die folgenden 15 Stunden bringen im Normalversuche noch 2,9 g, im nephritischen Zustande dagegen 9,6 g Dextrose. Da der nephritische Hund vor der Phloridzinvergiftung bereits keine Chromglykosurie mehr hatte, so ist die Vermehrung der Glykosurie in den späteren Stunden nach der Ploridzininjektion nur als verzögerte Phloridzinglykosurie zu deuten. Die Tageszuckermenge beträgt beim Normaltier 16,6 g, beim nephritischen Hund 12,4 g. Auch diese Differenz wird durch nachträgliche Ausscheidung von 4,2 gr Traubenzucker genau wettgemacht.

Mit beginnender Chromwirkung stieg auch bei dieser Hündin die Harnmenge unverkennbar.

Die Injektion der Phloridzin-Salzlösung bringt in den ersten Stunden nur eine schwache Diurese zustande, wenn wir vergleichen, was die gleiche Lösung an diesem Tiere im gesunden Zustande leistete. 277 ccm Harn werden in 3¹/₂ Stunden produziert. In der Norm sind 954 ccm in gleicher Zeit entleert. Auch hier zeigt die Chromniere das Bestreben, diese Differenz auszugleichen und leistet in den weiteren 15 Stunden 469 Harn gegen früher 185 ccm.

Evident ist auch die bedeutende Verlangsamung mit der das inizierte Cl den Körper verläßt. Im Vorversuche wurden in den ersten ³/₄ Stunden 35,0 Proz. und in 3³/₄ Stunden 91 Proz. des inizierten Cl wieder herausgeschafft. Bei Chromnephritis nur 2,4 Proz. bez. 13,9 Proz. In den nächsten Tagen ist die Chlorausfuhr bei der Chromnephritis stark vermehrt: Der Organismus entledigt sich langsam des Chlorüberschusses.

Nach diesem Versuche mit intravenöser Applikation des Phloridzins in Salzlösung machte ich zwei Tage später einen Versuch mit subcutaner Injektion von 1 g Phloridzin. Das Tier war durch die Chromvergiftung bereits etwas heruntergekommen, behielt auch Milch nicht mehr bei sich, war aber in seinen Bewegungen noch lebhaft und sprang in den Käfig und aus demselben ohne Anzeigen von Schwäche. Die eintretende Glykosurie war gering. In der Tagesmenge von 280 ccm Harn sind 0,8 gr Zucker im Ganzen enthalten, 0,29 Proz. Der Hund befand sich fast im Inanitionszustande, trotzdem erhöht das Phloridzin nicht den Harnsticktoff, auch die Phosphatmenge nimmt weiter ab.

Es kann sich nur um eine Retention von Stoffwechselprodukten handeln. Am nächsten Tage wurde das Tier durch Verbluten getötet und das Blutserum untersucht.

Traf das Chromat auf das Nierengewebe im Zustande der Phloridzinglykosurie, so trat zunächst keine Veränderung der produzierten Zuckermenge ein, trotzdem die Harnmenge und der Chlor-

gehalt abnahmen. Also eine gewisse Unabhängigkeit des Phloridzinzuckers vom Lösungswasser. Später trat bei stark vermehrter Harnmenge eine erhebliche Vermehrung des Zuckers auf. Ich halte dies nicht für eine additive Eigenschaft beider wirksamen Substanzen, sondern für eine colligative in dem Sinne, daß beide Substanzen gleichzeitig wirkend, mehr Zucker aus dem Körper herausschaffen, als die Summe beider Reize für sich ausgeübt, ergeben würde.

Wurde Phloridzin injiziert, nachdem sich die Chromnephritis etabliert hatte, so setzten Glykosurie und Salzdiurese schwächer ein, auch der Prozentgehalt war geringer als im Normalversuche. Die stark verzögerte Zuckerelimination erreichte aber in der Folge noch die normale Menge. Der Phloridzinreiz wirkte langsamer hielt aber länger an als beim normalen Tiere.

Im Zustande sehr schwerer Nephritis kam die Phloridzinwirkung nur ganz minimal oder gar nicht zustande.

Die zweifellose Alteration der Phloridzinglykosurie durch Chromnephritis ist wohl verständlich wenn man der allgemeinen Annahme folgt, daß die Kanälchenzellen der Niere den Phloridzinzucker liefern. Denn gerade diese Zellen werden vom Chrom weitgehend zerstört. Besonders interessant ist mir die Wirkung des Chroms auf bestehende Phloridzinglykosurie.

Die vorübergehende Verminderung der Phloridzindiurese durch die Chrominjektion erinnert an die interessanten Beobachtungen von Spiro und Vogt[1]). Sie sahen, daß bei Zucker oder Kochsalzinjektionen das dann injizierte Phloridzin eine plötzliche vorübergehende Verminderung der Diurese erzeugte. Spiro beobachtete ähnliches auch mit anderen Diureticis. Nach meinen Erfahrungen übt Chrom zunächst einen sehr starken diuretischen Reiz aus. Es ist mir sehr wahrscheinlich, in dem vorliegenden Falle ein Analogon zu den erwähnten Beobachtungen der Autoren zu haben.

Die bald nach Chrominjektion auftretende erhebliche Steigerung der Phloridzinglykosurie scheint mir zu beweisen, daß es sich hier um einen ziemlich energischen Reiz handelt, welcher der späteren Schädigung vorangeht, analog der bekannten Kalomelwirkung. Die bemerkte Unabhängigkeit des Zuckers von der Harnmenge beweist mir, daß die Phloridzindiurese nicht darauf beruht, daß der in die Kanälchen ausgeschiedene Zucker dort das Harnwasser an der Rückresorption hindert.

Die mitgeteilten Beobachtungen über die Phloridzinglykosurie

1) Verhandl. d. Kongr. f. Innere Med. Wiesbaden. 1902. 20, 524.

bei der Chromnephritis stehen zum Teil im Einklang mit früheren Untersuchungen, bezw. erweitern dieselben. Allerdings hat man in den früheren Untersuchungen meist nur auf das eine Symptom der Glykosurie geachtet und die individuelle Reaktion der Tiere auf das Phloridzin nicht geprüft.

Minkowski[1]) hatte gefunden, daß nach Ausschaltung der Nieren eines mit Phlorizin behandelten Hundes der Blutzuckergehalt nicht zunahm. Es war hierdurch bewiesen, daß die Nierenzellen der Angriffspunkt für das Phloridzin sind. Schabad fand bei Versuchen, die zur Nachprüfung der Minkowskischen Beobachtung angestellt waren, daß nach Chromvergiftung der vorher auf Phloridzin normal reagierende Hund nur unbedeutend geringere Phloridzinglykosurie bekam. Auch Hellin und Spiro[2]) die anscheinend die Ausscheidungen nicht genauer quantitativ verfolgt haben, sahen nach Chromvergiftung die Phloridzinglykosurie nicht erheblich alteriert. Sie hatten die individuelle Reaktion ihrer Versuchskaninchen (XI und XII) vorher nicht geprüft. P. F. Richter[3]) konstatierte dagegen bei seinen teils mit Aloin, teils mit Chrom vergifteten Kaninchen eine erhebliche Abnahme der Glykosurie, von 30 Fällen zweimal völliges Versagen der Phloridzinwirkung.

Schupfers Versuche, im Pancreasdiabetes durch Chromnephritis auf die Glykosurie einzuwirken, hatten kein ganz eindeutiges Ergebnis. Da aber eine Hyperglykämie ganz andere Ausscheidungsbedingungen für den Zucker setzt, als der renale Phloridzindiabetes, so können diese Versuche hier auch nicht zum Vergleiche herangezogen werden, ebensowenig wie die Versuche von Ellinger und Seelig[4]), bei denen überdies die Nierenveränderungen, deren Einfluß auf den Verlauf des Pankreasdiabetes geprüft wurde, durch Cantharidin erzeugt wurden.

Vielfache Beobachtungen am kranken Menschen von Achard[5]), Delamare[5]), Casper und Richter[6]) usw. usw. haben gezeigt, daß in vielen Fällen von Nephritis die Phloridzininjektion wenig oder gar keinen Zucker liefert. Speziell für einseitige Nierenerkrankungen hat diese „Phloridzinmethode" viele Anhänger gefunden, nicht ohne andrerseits auf erheblichen Widerspruch zu stoßen.

---

1) Arch. f. exper. Path. 31, 149. 1893.
2) Arch. f. exper. Pathol. 38, 368—380. 1897.
3) Ztschr. f. klin. Medic. 41, 160—176. 1900.
4) Festschr. z. Feier des 60. Geburtstages v. Max Jaffe, Braunschweig. 1901.
5) Compt. rend. soc. biol. 51, 48—50. 1899. 54, 337, 1480, 1481. 1902.
6) D. M. Wschr. 1903. Nr. 25, 437. Funkt. Nierendiagn. Wien, Berlin. 1901.

Letzterer wird begreiflich, wenn man bedenkt, daß nur in solchen Fällen von Niereninsuffizienz Phoridzinglykosurie ausbleiben oder abnorm gering werden kann, wo die Harnkanälchen intensiv alteriert sind, daß gagegen selbst schwere diffuse Glomerulusaffektionen auf den Ausfall der Phoridzinprobe ohne Einfluß bleiben werden.

Blutuntersuchungen.

Die Blutbefunde die an den oben besprochenen Tieren Foxhündin 4 und 5, sowie an einem Dalmatinerhund erhoben wurden, finden sich auf Tab. 8 verzeichnet.

Im Zustande schwerster Nephritis hat Fox 4 eine ganz extreme Höhe der Gefrierpunktsdepression. Im Gegensatze hierzu steht der subnormale Kochsalzgehalt des Serums von 0,452 proz. NaCl.

Eine halbe Stunde vor der Verblutung waren 135 ccm ein proz. Kochsalzlösung und 0,6 g Paraxantinverbindung intravenös infundiert worden. Nehmen wir zunächst an, das 6800 g schwere Tier habe vor der Injektion 340 ccm Blut und 0,56 proz. NaCl im Serum (Durchschnittswert nach Hamburger) gehabt. Die intravenöse Injektion hätte dann 475 ccm Blut und 0,685 proz. NaCl ergeben.

Da nun Harn nicht mehr gebildet wurde, muß der Chlornatriumüberschuß in einer halben Stunde die Blutbahn verlassen haben, d. h. an die Gewebe abgegeben sein. Wir haben keinen Grund zu der Annahme, daß das Blut bei Chromnephritis ohne vorherige Injektion etwa abnorm kochsalzzarm sei.

Kann man als Ursache dieser raschen Elimination die mit dem Salz injizierte Paraxantinverbindung ansehen? Es wäre übereilt, aus diesem einen Befunde Schlüsse zu ziehen.

Fox 5 wurde wie Fox 4 im Zustande schwerster Nephritis verblutet. Der Gefrierpunkt des Serums war sehr hoch (— 0,815° der NaCl-Gehalt 0,710 proz. weit übernormal. Besonders stark war die Trockensubstanz vermehrt bei etwa normalem Eiweißgehalte. An dieser Steigerung sind hauptsächlich die stickstoffhaltigen Produkte beteiligt, der Wert für den Schlacken N ist ein enorm hoher. Entsprechend dieser Anhäufung retinierter Stoffwechselschlacken im Blute ist der Urin der vorangehenden Tage sehr stickstoffarm.[1])

Beide besprochenen Blutsera sind typisch für eine große Anzahl von schweren Nephritiden. Daß aber Erhöhung des δ, des NaCl und Schlacken Stickstoffes nicht stets bei Nephritiden gleicher Art

---

1) Der niedrige N gehalt des Harns ist nicht das Zeichen inanitionell verminderter Eiweißzersetzung. Der Hund, dem Tode nahe, hatte dem rapid abnehmenden Gewichte entsprechend einen toxisch bez. praemortal gesteigerten Eiweißzerfall.

Tabelle 8.

Hund Nr.	Datum	Gewicht des Hundes	Entzogene Blutmenge	δ^0	Trockensubstanz %	Eiweiß %	Schlackenstickstoff %	Cl %	NaCl %	
				— 0,597		6,27			0,558	Normalwerte (Hamburger I S. 350). Durchschnittswerte.
				— 0,554		5,75			0,464	Minima.
				— 0,639		6,97			- 0,638	Maxima.
Fox 4	15. XII. 04	8210	90	— 0,700*	8,42	7,301	0,066	0,271	0,447	Normales Tier. Seit 24 Std. nüchtern.
Fox 5	21. III. 05	13700	600	— 0,815	10,114	6,811	0,435	0,430	0,710	Chromnephritis. Inanitionszustand. Geringe Phloridzinglykosurie.
Fox 4	1. III. 05	6800	300	— 0,860				0,274	0,452	Chromnephritis Inanition. 1/2 Std. nach Injektion von 35 ccm 1%NaCl, Paraxuntin 0,6.
Dalmatiner	7. II. 05	16950	100	— 0,620	8,316	7,536	0,090	0,418	0,690	Chromnephritis. 6 Std. nach Nahrungsaufnahme Nephr. nicht sehr hochgradig. 83 % Hb.
Dalmatiner	11. II. 05	15640	750	— 0,598	8,83	7,566	0,074	0,368	0,607	Chromnephritis. Seit 24 Std nüchtern. Schwerste N. mit Glykosurie 00 % Kb.
				— 0,678	9,087	7,304	0,200	0,405	0,669	Chromnephritis. Durchschnittswerte vom 7. II., 11. II., 21. III. 05.
Dalmatiner	19. I. 05	19200	125	— 0,650	8,25	6,635	0,074	0,434	0,716	Normales Tier. 1/2 Std. nach Injektion von 200 ccm, 5 % NaCl. 8 500 000 Erythrocyten 113 % Hb.
Dalmatiner	27. I. 05	16150	190	— 0,660	7,72	6,232	0,086	0,474	0,782	Chromnephritis. 1/2 Std. nach Injektion von 200 ccm, 5 % NaCl. 7 320 000 Erythrocyten 88 % Hb.

* Anmerkung: Die Zahl weicht so erheblich vom Gewöhnlichen ab, daß ich ihr mißtraue, obwohl sie durch mehrfache Bestimmung genau wie die übrigen gewonnen wurde. Ich setze sie nur der Vollständigkeit halber ein. Es wurde stets der Gefrierpunkt des ausgekochten destillierten Wassers zuerst bestimmt und dann der des Blutserum.

und Provenienz vorzukommen brauchen, lehren die Analysen eines anderen nephritischen Hundes (7 u. 11 II. 05). Die erhaltenen Durchschnittswerte sind: δ—0,61 % TrS = 8,57 proz. Schlacken N 0,08 proz. NaCl 0,65 proz. Es giebt also auch Fälle schwerer akuter Chromnephritis, in denen normale, bzw. nur leicht abweichende Werte gefunden werden, ein Umstand, der wiederum die diagnostische Bedeutung der hier verwendeten Methoden herabzusetzen geeignet ist, was übrigens in neuester Zeit von manchen Seiten bereits nachdrücklich betont worden ist.

Die einzelnen Zahlen beider Blutuntersuchungen weichen untereinander nicht unerheblich ab, Am 7. II. wurde im Zustande nur mäßig starker Nephritis 6 Stunden nach der Mahlzeit Blut entnommen (es wurden die höheren Werte erhalten,) am 11. II. hatte das von neuem stark vergiftete Tier 24 Stunden gehungert, (niedrigere Blutwerte).

Diese absichtlich verschieden gewählten Zeiten der Blutentnahme — vgl. die Ausführungen von Strauß[1]) und Hamburger (Bd. II. S. 279 u. 310), Versuche von Schoute[2]) — erklären die Differenzen der gefundenen Werte (die natürlich durch Doppelbestimmungen gesichert sind.)

6 Std. nach der Nahrungsaufnahme ist die osmotische Konzentration des Blutes höher als nach 24 stündiger Karenz. Die schwerere Nephritis bei der zweiten Untersuchung spielt offenbar keine Rolle denn sie hätte ihrerseits die osmotische Konzentration eher erhöhen müssen. Der durch diese beiden Blutuntersuchungen gewonnene Befund bestätigt den namentlich von Strauß, Hamburger und Schoute hervorgehobenen Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Blutzusammensetzung.

Um über die Unterschiede der Blutzusammensetzung, die während der Diurese zwischen dem normalen und dem chromnephritischen Tiere bestehen, Aufschluß zu erhalten, machte ich noch folgenden Versuch.

Versuch XVI.

Dalmatinerhund, 19,2 kg schwer, täglich zur selben Zeit mit 250 Fleisch und 250 Milch gefüttert, erhielt am 19. I. 05 eine Injektion von 200 ccm 5 proz. NaCl-Lösung intravenös. Nach einer halben Stunde wurden 125 g Blut aus der Art. femoral. entnommen. Die Diurese wurde während dieses Versuches beobachtet. (Tab. 9).

---

1) Ztschr. f. klin. Med. 47, 337—407. 1902.

2) Diss. Groningen. 1903. Malys Jahresber. 1903, 292.

Tabelle 9.
Diurese bei Blutentziehungen.

	Normalversuch				Chromnephritis				Chromnephritis		
19. I. 05	Harnmenge	Cl %	NaCl g	27. I. 05	Harnmenge	Cl %	NaCl g	7. II. 05	Harnmenge	Cl %	NaCl g
Vor dem Versuche	160	0,173	0,455	Vor dem Versuche	45	0,196	0,146	Vor dem Versuche	120	0,108	0,214
Injektion 4 h 15' bis 4 h 30'				Injektion 4 h 15'—4 h 30'							
	200 ccm 5 % NaCl				200 ccm 5 % NaCl						
				4 h 15'—4 h 30'	29	0,597	0,292				
4 h 15 m — 5 h	53	1,030	0,901	4 h 30'—5 h	109 (55 + 54)	0,338	0,607				
Blutentziehung				Blutentziehung				Blutentziehung			
	125 ccm δ = — 0,650° NaCl = 0,716 %				190 ccm δ = — 0,660° NaCl 0,782 %				100 ccm δ = — 0,620° NaCl = 0,690 %		
								Injektion 5 h 5'—5 h 20'	150 ccm 5 % NaCl + 0,45 Theophyllin		
				5 h—5 h 15'	50	0,643	0,881	5 h—5 h 20'	72	0,588	0,699
				5 h 15'—5 h 30'	33			5 h 20'—7 h 20'	186	0,544	1,670
				5 h 30'—7 h	282	0,495	2,305	7 h 20'—9 h 20'	650	0,461	4,945
5 h — 7 h	195	0,982	3,160	5 h—7 h	365		3,196	9 h 20'—9 h 20' a. m.	435	0,347	2,490
7 h — 9 h a. m.	415	0,993	6,802	7 h—9 h a. m.	462	0,637	4,857	7 h 20'—9 h 20' a. m.	1085		7,435
4 h 15'—9 h a. m.	663	1,065	10,863	4 h 15'—9 h a. m.	965	0,603	8,952	5 h p. m. — 9 h 20' a. m.	1343	0,474	9,804

Am 23. I. wurde das Tier mit 0,1 g K_2CrO_4 subcutan und, da die Albuminurie unerheblich blieb, am 25. I. nochmals mit 0,08 g vergiftet. Am 27. I. bestand bedeutende Albuminurie (Zylinder), aber keine Glykosurie. Jetzt wurde der Versuch vom 19. I. wiederholt (190 g entzogen).

Die Albuminurie war noch am 7. II. ausreichend stark. Es wurde wieder 6 Stunden nach der Fütterung eine Blutentziehung von 100 g gemacht. Die erhaltene Blutmenge diente als Probe von Nephritisblut ohne vorherigen Eingriff. Gleich nach der Blutentnahme wurden 150 ccm 5 proz. Kochsalzlösnng, diesmal mit 0,45 g Theophyllin natr. acet. versetzt, intravenös injiziert, um den Einfluß der Blutentziehung auf die Diurese zu sehen. Da in den nächsten Tagen die Albuminurie stark abnahm, vergiftete ich am 9. II. 05 den Hund nochmals mit 0,2 g K_2CrO_4 subcutan und tötete am 11. II. 05 das 24 Stunden nüchterne nunmehr schwer nephritische Tier durch Verbluten. Die Zusammensetzung dieser vier Blutproben zeigt Tab. 8.

Auf Tab. 9 finden sich einige Zahlen über die Chlorausscheidung im Harn vor und nach den Aderlässen. Wir sehen, daß das nephritische Tier nach hypertonischer Salzlösung bedeutend mehr Harn entleert, dabei aber nur gleiche Mengen Kochsalz. Die Salzkonzentration ist eine erheblich geringere. Die Blutuntersuchung zeigt, daß bei der Nephritis im Blutserum mehr NaCl ist, als in der Norm nach der gleichen Salzinjektion.

Sowohl bei Nephritis wie im Normalversuche wird die Chlorelimination in den 19 Stunden der Beobachtung vollständig. Der nierenkranke Hund braucht aber zu dieser Ausscheidung außerordentlich viel mehr Wasser als das gesunde Tier. Diese Mehrausscheidung ist merkwürdig, weil dem nephritischen Tiere durch einen unglücklichen Zufall viel mehr Blut entnommen wurde als dem gesunden.

Nach der dritten Blutentziehung ergab die alsbald eingeleitete Theophyllin-Salzdiurese (Tab. 9) eine erhebliche Harnflut, die einen Überschuß an Kochsalz aus dem Körper herausholte. Eine gewisse Verzögerung des Eintrittes der Polyurie — wie Starling (l. c.) und Asher[1]) an normalen Hunden nach oder bei Blutentziehungen gesehen haben — ist unverkennbar. Der Effekt der einfachen Salzdiurese (200 ccm 5 prozentige NaCl) am Gesunden ist erheblich geringer als der der Salz-Theophyllindiurese (150 ccm 5 proz. NaCl 0,45 Th. natr. ac.) beim nephritischen Tier.

Betrachten wir die Zusammensetzung der Blutproben bei der Polyurie nach Salzlösung normal und bei Nephritis:

Das Blut bei der Nephritis ist wasserreicher (Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins), kochsalzreicher, doch ist die osmotische Konzentration nicht verändert gegen das normale Blut.

Aus dem Blute ist bei der Nephritis weniger vom injizierten

1) Zeitschr. f. Biol. 45, 121—142—181. 46, 61—76. 198. 1904.

Kochsalz verschwunden. Da aber die Elimination durch den Harn gegen die Norm nicht vermindert ist, müßen wir schließen, daß das Nephritistier weniger Kochsalz an die Gewebe abgegeben hat. Die starke Blutverdünnung bei vermehrter Wasserelimination durch die Nieren zwingt zu dem weiteren Schlusse, daß ein stärkerer Wasserstrom aus den Geweben ins Blut hinein stattfindet, da eine Wasserretention als Ursache der Hyprämie hier auszuschließen ist.

Sehr bemerkenswert ist, daß die kranke Niere eine schwächere die gesunde aber eine stärkere Kochsalzlösung im Harn entleert, als das Blut darstellt. (Vergl. die Resultate Ashers an gesunden Tieren.) Zur Entfernung von 0,9 g NaCl braucht das gesunde Tier 53 ccm, das kranke 138 ccm Harn. Bei der Chromnephritis hat das Tier das sog. Konzentrationsvermögen verloren. Wir fassen den Vorgang so auf, daß mit dem Ausfall der Epithelfunktion die Fähigkeit verloren geht, die festen Bestandteile aus dem Blute herauszubefördern, etwa auf analoge Weise wie die Algen die Halogene Jod und Brom in ihren Zellen aus den Meerwasser konzentrieren. Diesen Funktionsausfall kompensieren die Glomeruluszellen durch erhöhte Tätigkeit, indem sie mit mehr Wasser die gleiche Menge Salz bw. fester Stoffe auszuscheiden suchen.

Daß die Nephritis zur Hydrämie, zur Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes führt, ist eine fast allgemein akzeptierte Ansicht. Ich erwähne nur Biernacki[1]), Erben[2]), Kövesi Roth Schulz[3]), Koranyi (l. c.), Koßler[4]), Kraus[5]), Menicanti[6]), Peiper[7]), Schwendter[8]), Strauß[9]), Meist aber handelt es sich um Wasserretentionen bei Nephritis. Andere, wie Hammerschlag[10]) und Askanazy[11]), vermißten bei Nephritis ohne Oedeme, also ohne sichtbare Wasserretention die Hydrämie. Im Tierexperiment gelang es durch Unterbinden der Nierengefäße leicht, eine Volumzunahme des Blutes zu erzeugen, noch leichter, wenn außerdem Salzlösungen

1) Zeitschr. f. klin. Med. 24, 470—511. 31, 1—46, 279—320. 32, 31—64.
2) Ibid. 50, 441—463. 1903.
3) Berl. klin. Wschr. 1900 u. 1904. Pathologie u. Therapie d. Niereninsuffizienzen. Leipzig 1904.
4) Centralbl. f. Innere Medic. 18, Nr. 26—29.
5) Therapie d. Gegenw. 1903 Juli.
6) D. Arch. f. klin. Med. 50, 407—422. 1892.
7) Centralbl. f. klin. Med. 1891, 217.
8) J. Diss. Bern. 1888.
9) l. c. u. Therapie der Gegenw. 1903, 193 u. 433. 1904, 541.
10) Zeitschr. f. klin. Med. 21, 475. 1892.
11) D. Arch. f. klin. Med. 59, 385—443. 1897.

(am besten hypertonische) injiziert wurden, z. B. Leathes[1]), Brasol[2]), Klikowicz[3]), Hamburger (l. c.), Bickel[4]), Koranyi (l. c.), Richter und Roth (l. c.). Achard und Loeper[5]), geben an, daß die osmotische Konzentration der nach Injektion stark hypertonischer Salzlösungen vermehrte Blutmenge sich bald wieder der Norm nähert, gleichgültig ob die Nieren arbeiten oder abgebunden sind. Das letztere scheint mir nach der Tabelle dieser Forscher nun doch nicht in dem behaupteten Grade zuzutreffen. Der Konzentrationsausgleich ist entschieden verlangsamt wenn die Nieren außer Kurs gesetzt sind.

Nach den vielfachen Untersuchuungen von Hamburger und anderen (Lazarus Barlor[6]), Magnus, Asher, Brasol, Klikowicz, Leathes etc.) gestalten sich die Vorgänge nach Injektionen hypertonischer Lösungen ins Blut bei normalen Tieren folgendermaßen:

Die sofort entstehende Hypertonie wird sehr rasch ausgeglichen durch Abgabe von Wasser ans Blut und Aufnahme von festen Bestandteilen in die Gewebe bzw. Lymphe. Die osmotische Konzentration der Lymphe wächst. Das Blutvolumen hat zugenommen. Durch die Diurese wird ein Teil der vermehrten Plasmamenge und des Salzes herausbefördert. Gleichzeitig nehmen auch die Gewebe noch mehr Wasser auf, bis die Blutmenge etwa 2 Stunden nach der Injektion sogar geringer als vor der Injektion geworden ist. Das in die Gewebe vorläufig abgegebene Salz wird nun allmählich wieder in das Blut gebracht, indem andere feste Bestandteile des Blutes in die Gewebeflüssigkeit gelangen, bis die normale Blut- und Lymphezusammensetzung wieder erreicht ist.

In unseren Fällen (Tab. 8, 19 u. 27 I) ist $^1/_2$ Std. nach beendeter Injektion der osmotische Ausgleich weder beim normalen noch beim nephritischen Tier erreicht.

Unsere Erfahrungen über die Nephritis nach Chromvergiftung lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

In den meisten Fällen führt Chromvergiftung zu vermehrter Harnproduktion.[7])

---

1) Journ. of physiol. 19, 1—14. 1896.
2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884, 211—241.
3) Ibid. 1886. 518—537.
4) Zeitschr. f. klin. Med. 47, 480. 1902. D. Medic. Wschr. 1902, 501.
5) Compt. rend. soc. biolog. 54, 337. 1480. 1902.
6) Journ. of physiol. 19, 418—465. 1896.
7) Auch Ruschhaupt konstatierte die diuretische Wirkung der Chromate.

Bei der Chromnephritis vermögen die Nieren nicht, einen konzentrierten Harn zu sezernieren.

Stärkere Retentionen fester Bestandteile treten ein, wenn den Nieren eine größere Abscheidungsarbeit zugemutet wird.

Bei schwerster Nephritis tritt Anurie auf und die Unfähigkeit, auf Theophyllin mit einer Diurese zu reagieren.

Kombination von Salz- und Theophyllindiurese ist auch bei der Chromvergiftung für die Ausscheidung von Wasser sehr wirksam, vermag auch Retentionen fester Stoffe häufig zu beseitigen, ist aber bezüglich der Kochsalzelimination nicht so wirksam wie am normalen Tier.

Hohe Chromdosen können zunächst eine bestehende Polyurie hemmen, ohne dabei die Phlorizinglykosurie zu beeinflussen.

Das Chrom beeinflußt die Phlorizinglykosurie verschieden:

Bestehende Phlorizinglykosurie wird durch Chromatinjektion gesteigert.

Bei beginnender Nephritis wird die Phlorizinglykosurie in ihrem Ablaufe verzögert. Bei schwerer Nephritis wird sie vermindert oder kommt nicht zustande.

Chrom wirkt bei der Applikation als starkes Diuretikum, die Funktionen zunächst steigernd, dann die Kanälchenzellen zerstörend.

Nach der Nekrose der Kanälchenzellen treten die Glomeruli vikarierend für die untergegangenen Zellen ein, vermögen dies aber nur dadurch, daß größere Mengen eines diluierten Harnes abgesondert werden. Im Falle höherer Ansprüche versagt diese Kompensation. Es treten Retentionen fester Substanzen ein. Da aber die Durchgängigkeit der Glomeruli nicht alteriert ist, und die Kapillaren des übrigen Körpers auch nicht geschädigt sind, tritt Ödembildung nicht ein.

Außer den bereits oben zitierten Arbeiten mehr pathologisch-anatomischen Interesses und gelegentlichen Beobachtungen am Menschen mit Chromvergiftungen fand ich nur sehr wenige Untersu-

chungen, die sich mit den Nierenfunktionen nach Chromvergiftung eingehender beschäftigen. Die Chromvergiftung wurde meist an(wandt um den Einfluß auf die Phloridzinglykosurie zu studier(P. F. Richter (l. c.), Schabad[1]), Hellin und Spiro (l. c.) (c. f. oben l den entsprechenden Versuchen). Kossa[2]), der den von Viron[3]) : Menschen beobachteten Glykosurie erzeugenden Einfluß des Chro eingehend studierte, stellte das nicht ganz gleichartige Auftreten ' verschiedenen Tierspezies fest und fand den Blutzucker dabei ni(vermehrt. Ich habe selten die Glykosurie nach Chrom vermißt, al auch nur selten nennenswerte Zuckermengen im Harn nachweis können.

Analog dem Chrom schädigen Aloin und Sublimat die Nier(Ersteres ist nur für Kaninchen geeignet. Die Sublimatnephr: studierte Galeotti[4]) genauer. Leider fehlen in der so exak' Arbeit die Parallelversuche vor der Vergiftung. Auch scheint (Ernährungsweise der Tiere nicht besonders berücksichtigt zu se Bei der Sublimatnephritis wird abnorm reichlicher Harn produzi(Nach Injektion einer zehnproz. Kochsalzlösung behielt der Harn f: konstante Zusammensetzung. Die von Galeotti berechnete „Nier(arbeit" war auch bei stärkster Polyurie unverhältnismäßig klei(als bei anderen normalen Tieren. Galeotti nimmt eine Filtrat in den Glomerulis unabhängig vom Zustande der Kanälchenepithel an, und eine osmotische Arbeit der letzteren, eine Konzentrieru des Filtrates, eine Umschreibung dafür, daß jene Zellen eine Leistu vollbringen, die durch physikalische Gesetze unerklärbar ist u wie mir scheint, durch mathematische Formeln nicht ohne Willkür a drückbar bleibt. Verminderte Rückresorption bei der Sublim nephritis soll den reichlichen diluierten Harn liefern.

Übertragen wir diese Deutung auf unsere Beobachtungen bei (Chromvergiftung, so fragen wir: Warum ist die Chlorkonzentrat des Harns kleiner als die des Blutes? Herabsetzung oder Verni tung der Rückresorption könnte das Glomerulusfiltrat nur in (ursprünglichen Konzentration, d. h. der des Blutes, belassen. müßte denn in den Kanälchen Salz resorbiert werden, oder nur Was dort ausgeschieden werden, Annahmen, die in ihrer Unwahrsche lichkeit bereits oben beleuchtet sind.

1) Wiener Medic. Wschr. 1894 Nr. 24, 1067.
2) Pflügers Arch. 98, 631. 1902.
3) Thèse de Paris. 1885.
4) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902, 200—241.

Alle meine Versuche weisen mit Notwendigkeit darauf hin, daß bei der Chromnephritis die normale sekretorische Funktion der Kanälchenepithelien leidet, und daß weder hier noch in der Norm der „Rückresorption" eine Bedeutung für die Harnabsonderung innewohnt.

Zum Zustandekommen der Polyurie nach Salz- und Koffeininjektionen seien noch folgende Bemerkungen gestattet.

Die Salzdiurese wird angeregt durch Vermehrung des Blutvolumens und durch spezifische Reizung des Nierengewebes. Die Veränderung der osmotischen Konzentration des Blutes steht in keiner Beziehung zur Intensität der Polyurie. Wie bereits erwähnt, gleicht sich die Konzentrationserhöhung nach Injektion hypertonischer Lösungen im Blute außerordentlich schnell aus. Asher allerdings beobachtete bei seinen prolongierten Versuchen — wenn nicht ein Druckfehler vorliegt — ganz ungeheuerliche Konzentrationszunahmen (Blut δ bis — 1,926°). Jedenfalls nimmt auch bei normaler osmotischer Konzentration des Blutes die Salzdiurese ihren Fortgang.

Den Mechanismus der Salzdiurese erklärt Sobieranski so, daß unter dem Einflusse des hoch konzentrierten Glomerulusfiltrates das aus dem „salzreichen" Blute abgepresst werde, die Epithelien der Harnwege durch Wasserentziehung in den Zustand der Unfähigkeit der Rückresorption versetzt würden und hierdurch die Polyurie passiv zustande kommen ließen. Da aber das Blut — wenigstens in weitaus den meisten Fällen von Salzdiurese — gar nicht so stark konzentriert ist, daß es durch Filtration ein stark wasseranziehendes Filtrat liefern könnte, so fällt damit die Voraussetzung der Theorie Sobieranskis.

Ähnlich wie Sobieranski stellt sich wohl die Mehrzahl der Anhänger der Filtrationstheorie den Mechanismus der Salzdiurese vor. Von manchen Seiten wird mehr die Resorptionshemmung betont, andere Autoren stellen auf Grund der Zirkulationsänderungen in den Nieren bei Polyurie die Filtrationsvermehrung in den Vordergrund.

Aus meinen Versuchen scheint mir ein Schluß zugunsten dieser Auffassung nicht möglich. Im Gegenteil glaube ich folgern zu dürfen, daß alles dafür spricht daß die Salzdiurese auf einem die ganze Niere treffenden, die Absonderung beschleunigenden Reize beruht.

Die einzelnen Salze reizen die Niere in verschiedener Intensität zu vermehrter Sekretion. Das haben die zahlreichen Untersuchungen

von v. Limbeck[1]), Münzer[2]), Arrons[4]), Haake und Spiro Magnus, Sollmann[3]), Mac Callum etc. gezeigt.

Auch das spricht gewichtig gegen die rein physikalische Auffassung der Diurese im allgemeinen.

Von den diuretisch wirkenden Purinderivaten sind seit den grundlegenden Versuchen von v. Schröder und Langgaardt besonders das Koffein und Theobromin physiologisch zu vielen Untersuchungen verwendet worden. Durch die Arbeiten der Schmiedebergschen Schule (Ach)[5]) wurden Theophyllin undParaxantin als starke Diuretica erkannt, und besonders das erstere hat sich nachden Empfehlungen durch Minkowski[6]) einer ausgedehnten Anwendung in der ärztlichen Praxis zu erfreuen. Eine eingehende physiologische Prüfung wurde dem Theophyllin von Dreser[7]) zuteil. Asher[8] hat das Theophyllin bereits mehrfach in Diureseversuchen verwendet Aus der großen Anzahl meist casuistischer Mitteilungen über die Wirksamkeit des Theophyllins bei Hydropsien e corde und e renibus hebe ich nur die Arbeit von Meinertz[8]) hervor, die Stoffwechseluntersuchungen an gesunden und kranken Menschen enthält. Die besonders starke Anschwemmung retinierter Stoffe bei Hydropsien vor allem des NaCl, des Stickstoffes, bei mäßiger oder fehlender Mehrausfuhr der Phosphate, durch das Theophyllin hervorgerufen wird durch diese Arbeit nachgewiesen. Auch am Nierengesunden fand Meinertz wie Dreser die Mehrausscheidung der Chloride bei geringer Stikstoffsteigerung und wenig veränderten Phosphaten unter Theophyllinwirkung.

Auch meine Versuche sind fast sämtlich mit Theophyllin angestellt[9]). Bereits mehrfach ist oben die Frage diskutiert worden, ol

1) Arch. f. exper. Pathol. 25, 69—86. 1889.
2) Ibid. 41, 74—96. 1898.
3) Ibid. 46, 1—27. 1901.
4) Compt rend. soc. biol. 51, 642. 1899.
5) Arch. f. exp. Pathol. 44, 319—348. 1900.
6) Therapie d. Gegenwart. November 1902,
7) Pflügers Arch. 102, 1—35. 1904.
8) Therapeut. Monatshefte Juni 1904.
9) Anmerkung. Krämpfe oder andere Vergiftungserscheinungen habe ich bei der intravenösen Injektion des Theophyllin natr. ac. nicht beobachtet. Nur Fox 4 bekam, als er in extremis eine intrav. Injektion erhielt, leichte klonische Zuckungen. Es ist sehr fraglich, ob diese dem Theoph. zur Last zu legen sind Bei Hunderten von Theophyllinmedikationen in Dosen bis 1,6 g Theoph. natr acet. oder 1,2 g Theophyllin pur. pro die sah ich niemals Convulsionen auftreten cf. die gegenteiligen Beobachtungen v. Allard (D. Arch. f. kl. Med 80, 510—519, 1904) Schlesinger (Ther. d. Gegw. März 1903. Münch. M. W. 1905. Nr. 23), u. Schmiedebergs (D. Arch. f. kl. Med. 82, 395—408. 1905) Stellungnahme in dieser Angelegenheit

man die Purinkörperdiurese im Sinne der Filtrationstheorie als Lähmung der Rückresorption auffassen müsse, oder ob die Erklärung v. Schröders, im Sinne Heidenhains, einleuchtender, widerspruchsfrei sei.

Die Frage wäre sofort entschieden, wenn sich zeigen ließe, daß bei der Koffeindiurese die Stoffe, die von den Kanälchenepithelien allein geliefert werden, vermehrt sind. Giebt es überhaupt solche Stoffe, und welche sind es? Vorläufig kann man das mit Sicherheit nur von den Stoffen behaupten, die in den Nierenzellen selbst gebildet werden, von der Hippursäure und dem Phloridzinzucker. Von der Harnsäure, vom Harnstoff, Kreatinin läßt sich angeben, daß sie sicher zum allergrößten Teile dort abgeschieden werden. Nach Loewi soll das aus den Nucleinen im Körper gebildete Phosphat im Blute in kolloidaler Bindung kreisen und durch die Nierenepithelien in kristalloide Lösung gebracht werden. Sind die genannten Stoffe bei der Koffeindiurese vermehrt, so beweist das eine stärkere Arbeit der absondernden Zellen und widerlegt die Annahme von der Lähmung der Rückresorption.

v. Schröder wies nach, daß Koffeindiurese eine Mehrausscheidung der festen Stoffe im Harn hervorruft, daß auch der Harnstickstoff vermehrt wird. Diese Beobachtung ist seither vielmals bestätigt worden. Es gelang mir nun, in einzelnen Fällen eine (vorübergehende) Mehrausfuhr des Stickstoffes zu beobachten, die nur auf vermehrte Zelltätigkeit zurückgeführt werden kann, weil sie weit über die Menge hinausgeht, die durch vermehrte Glomerulusfiltration erreicht werden kann.

Loewi folgert seine Annahme, daß die Phosphate durch die Kanälchenepithelien ausgeschieden werden, aus der Beobachtung, daß bei Koffeinpolyurie die Vermehrung der Phosphate ausblieb. In einigen meiner Versuche konnte ich bei energischer Harnflut eine zweifellose Vermehrung feststellen, und zwar nach Nucleinsäurefütterung. Die Mehrelimination des Stickstoffs sowohl wie der Phosphate machte bald einer Minderausfuhr Platz und charakterisierte sich so als Produkt vorübergehender Mehrarbeit der Niere. Daß im allgemeinen bei Polyurien die Zunahme des Phosphates verschwindend klein ist, daß die Harnsäure z. B. nach Minkowski[1]) Schutzkwer[2]) Krüger[3]) bei Koffeindiurese nicht vermehrt gefunden

1) Arch. f. exper. Pathol. 41, 375—420. 1898.
2) J. Diss. Königsberg 1882.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 104—110. 1901.

werden konnte, liegt meiner Ansicht zum größten Teile daran, da diese Stoffe in so minimalen Mengen im Blut enthalten sind, da die Nieren zu wenig Material bei einer Polyurie erhalten, um durch Mehrausscheidung mehr als minimale, schnell vorübergehende Vermehrung der betr. Produkte im Harn herbeiführen zu können. Derartige geringe Veränderungen können sich leicht dem Nachweis entziehen.

Werden also die Phosphate durch die Harnkanälchen ausgeschieden — was sehr wahrscheinlich ist, auch wenn man die nicht weiter begründete Annahme der colloidalen Bindung nicht azzeptiert —, so widerlegt der Nachweis ihrer Vermehrung durch Theophyllinpolyurie die Annahme, daß die Purinkörperdiurese die Kanälchenepithelien lähmt.

Auch von anderer Seite her glaube ich aus meinen Versuchen die Rückresorption ablehnen zu können, nämlich durch den Vergleich der Polyurie des gesunden und chromnephritischen Tieres. Dieser zeigt zunächst die Verminderung der Diurese des kranken Tieres (Versuch III Teckel Tab. 3a und c). Das normale Tier scheidet hierbei 346 Harn, mit 0,93 Proz. Cl und 0,20 Proz. P_2O_5 aus, das nephritische 298 Harn mit 0,73 Proz. Cl und 0,12 Proz P_2O_5. Da die Glomeruli (nach eingehender mikroskopischer Untersuchung) nicht verändert sind, so liegt kein Grund vor, weshalb sie unter genau gleichen Ernährungsbedingungen des Tieres in beiden Fällen verschieden arbeiten sollten. An verschiedenartiger Rückresorption kann es nicht liegen, weil vom Standpunkte von Sobieranski, Meyer, Loewi die gewählten Diuretica besonders geeignet sind, die Resorption zu lähmen. Es bleibt dann nur die nächstliegende Erklärung: Die erkrankten Zellen sind nicht imstande, ebensoviel Salz und Phosphat wie die gesunden abzuscheiden. Damit ist als Angriffspunkt des diuretischen Koffeinreizes das Epithel der Harnkanälchen nachgewiesen. Mit diesem Satze soll natürlich keineswegs ausgeschlossen werden, daß auch die Glomeruli von dem Purinreiz, vielleicht sogar sehr energisch, betroffen werden, was besonders Dreser nachdrücklich betont hat.

Die mitgeteilten Versuche scheinen mir durchweg die Theorie Heidenhains zu bestätigen. Ich halte es für unmöglich, sie ohne Widerspruch im Sinne der Filtrationstheorie zu deuten.

Vom Standpunkte der Sekretionstheorie Heidenhains aus sind die Erscheinungen bei der Chromnephritis wohl verständlich, speziell auch die Polyurie bei Nephritis, die wir oben als Kompensation

versuch der Glomeruluszellen auffaßten. Während die Kanälchenepithelien in hohem Maße die Fähigkeit haben, aus dem Blute gewisse Stoffe anzuziehen, in ihrem Zellleibe zu konzentrieren, besitzen die Glomerulusepithelien diese Fähigkeit anscheinend in viel beschränkterem Grade. Daher können sie bei Steigerung ihrer Tätigkeit wohl mehr, aber nur diluiertere Lösungen erzeugen als die Kanalepithelien — die natürlich auch nur Lösungen in die Harnwege entleeren. — In diesem Sinne fehlt der Chromniere die Konzentrierungsfähigkeit. (cf. die Untersuchungen der Schule von Koranyis. Kövesi-Roth-Schulz Illyes-Kövesi etc.)[1])

Vom funktionellen Gesichtspunkte aus, kann man die Nephritis nach Chromvergiftung mit der Schrumpfniere der menschlichen Pathologie in Beziehung setzen. Die geringe Harnkonzentration, die Labilität der erreichten Kompensation, die Konzentrierungsunfähigkeit ist beiden Formen der Niereninsuffizienz gemeinsam. Das umgekehrte Verhalten, die Verdünnungsunfähigkeit, wie sie experimentell beim Cantharidin durch Galeotti gezeigt wurde, beim Menschen in Fällen von Scharlachnephritis usw. häufig beobachtet wurde, kann nur von Glomerulusinsuffizienz herrühren.

Nachschrift:

Nach Abschluß dieser Arbeit erschien die Arbeit von E. Meyer. Unter Diabetes insipidus D. Arch. für klin. Med. Bd. 83, 1—70. Verf. hat nach Theophyllin beim Gesunden ziemlich erhebliche Steigerungen der N und Phosphatmengen, eine viel stärkere der NaCl-ausfuhr gesehen. Diese Beobachtungen stimmen mit den meinigen überein. Auch Meyer steht auf dem von uns vertretenen Standpunkt der Sekretionstheorie.

1) Berl. klin. Wschr. 1902, 321—326.

II.

Aus dem Institut für angewandte Chemie (Geh. Rat Beckmann)
und aus der medizinischen Klinik (Geh. Rat Curschmann)
in Leipzig.

Die Viskosität des Blutes.

Von

C. Beck und C. Hirsch.

Bereits früher sind an andrer Stelle[1]) Beiträge zur Viskosität des Blutes von uns erschienen. Wir haben damals von allgemeinen theoretischen Erörterungen möglichst abgesehen. Wenn wir nun heute auf gewisse Grundfragen zurückkommen, so geschieht dies, weil wir einerseits einen experimentellen Beitrag zur Entscheidung der alten Frage, ob das Blut die Gefäßwand benetze, bieten können, und andrerseits weil uns eine neuere Veröffentlichung[2]) davon überzeugt hat, daß unrichtige Vorstellungen über das Problem der Viskosität immer noch nicht ausgeschlossen sind.

I. Bedeutung der Viskosität für die Hämodynamik.

Das einfachste Bild der Bewegung des Blutes im Gefäßsystem ist folgendes: Mit großer Geschwindigkeit tritt das Blut in die große Aorta ein, diese verästelt sich unter Verkleinerung des Durchmessers der Blutgefäße, und die letzteren erreichen schließlich kapillare Dimension.

Für das Strömen des Blutes müssen im Anfangsteile des Kreislaufs die Gesetze für schnell strömende Flüssigkeiten in weiten Röhren gelten; schließlich aber gelangt das Blut in den Teil des Stromgebietes, wo die Gesetze für enge Röhren Geltung erhalten.

Die Bewegung einer Flüssigkeit wird im ersten Falle beeinflußt:

1) Hirsch u. Beck: Studien zur Lehre von der Viskosität des lebenden menschlichen Blutes. D. Arch. f. klin. Med. 69, 1901. p. 593 u. ibid. 72 p. 560.

2) Heubner, Archiv f. exper. Path. und Pharm. Bd. 53, Seite 280.

a) Durch den Widerstand, der durch die innere Reibung bedingt ist.

b) Durch den sogenannten Erschütterungswiderstand, der dadurch entsteht, daß die Flüssigkeitsschichten nicht gradlinig sich fortbewegen, sondern unter dem Einfluß seitlicher Stöße in Wirbelbewegung geraten. Dieser Widerstand wächst mit der absoluten Geschwindigkeit und dem Durchmesser des Rohres. Er ist auch abhängig von dem Material des Rohres, da dieses an der vibrierenden Bewegung teilnimmt. Hagenbach[1]) vergleicht ihn mit dem Widerstand, den ein Wagen beim Fahren auf rauher Straße erfährt. Dieser Erschütterungswiderstand kann den inneren Reibungswiderstand um ein Vielfaches übertreffen. Damit sich der Leser ein Bild von dieser Größe machen kann, führen wir eine Messung von Dubuat[2]) an.

Wenn man Wasser bei 10 ° und einer Druckhöhe von 2,25 cm durch eine 98,12 cm lange Röhre von 0,327 cm Radius (also mit geringer Geschwindigkeit) strömen läßt, findet man einen Widerstand von 0,1272 gr pro □ m, das ist der normale Wert der Viskosität.

Bei einer Druckhöhe von 1057 cm, einer Röhrenlänge von 10 000 cm (die große Länge ist gewählt, um überhaupt den Versuch machen zu können) und einem Radius von 1.33 cm (also bei großer Stromgeschwindigkeit) berechnet sich der Widerstand zu 1,824 gr pro □ m d. h. dieses Experiment drückt aus, daß der Erschütterungswiderstand beim zweiten Versuch den inneren Reibungswiderstand 13 bis 14 mal überwiegt.

Diese Widerstände verzehren einen Teil der ursprünglich auf die Flüssigkeit einwirkenden Kraft, der Rest ist anfgespeichert in Form lebendiger Energie, deren Wert unter dem dauernden Einfluß dieser Widerstände absinken muß.

In dem Augenblick, wo die Geschwindigkeit der Flüssigkeit unter den Wert sinkt, der den Erschütterungswiderstand bedingt, bleibt nur noch der Widerstand der inneren Reibung übrig. Wenn es sich um eine Flüssigkeit handelt, die nicht benetzt, so kommt allerdings hier — wie überall — die äußere Reibung hinzu, eine im Vergleich zur inneren Reibung aber nicht wesentlich in Betracht kommende Größe, wenn man bedenkt, auf welch riesiger Fläche der Widerstand der inneren Reibung sich geltend machen muß.

Fragen wir nun, was ist zu erwarten, wenn sich die Zusammensetzung des Blutes ändert? Hinsichtlich welcher Art von Wider-

---

1) Pogg. Annalen 109, S. 418.

2) Dubuat, principes d'hydraulique Bd. 1, S. 74. — Hagenbach l. c.

stand wird sich diese veränderte Zusammensetzung besonders bemerkbar machen? Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß sie nicht so sehr in Betracht kommen wird hinsichtlich des Erschütterungswiderstandes, als hinsichtlich des inneren Reibungswiderstandes. Es ist ferner auch klar, daß sich dieser Einfluß nicht besonders im Anfangsteil der Strombahn bemerklich machen wird, wo naturgemäß der Erschütterungswiderstand bei weitem überwiegt, sondern dort, wo die Geschwindigkeit des Blutstromes geringer geworden ist, also in den engen Gefäßen und Kapillaren.

Bei diesen Betrachtungen haben wir die eventuelle äußere Reibung zwischen Blut und Gefäßwand nicht berücksichtigt. Eine derartige äußere Reibung findet überhaupt nicht statt, falls das Blut die Gefäßwand benetzt, da in diesem Falle die den Wänden benachbarte Schicht sich in Ruhe befindet. Was das Problem der Benetzung der Gefäßwand durch das Blut anbelangt, so war es höchst unwahrscheinlich, daß eine solche nicht stattfinden sollte. Erfordert doch schon ein günstiger Verlauf des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe eine Benetzung des Gewebes von seiten des Blutes. Durch ein einfaches und einwandfreies Experiment haben wir uns von der Tatsache überzeugt, daß das Blut die Gefäßwand benetzt.

Wir haben bei einem frisch getöteten Kaninchen den Stand des Blutes im Anfangsteil der Aorta direkt beobachtet. Es zeigte sich, daß das Blut in der Tat einen konkaven Meniskus bildet, d. h. daß es den für benetzende Flüssigkeiten typischen Meniskus besitzt.

II. Die Messung der Viskosität mit Hilfe des Poiseuille'schen Gesetzes.

Poiseuille fand bekanntlich einen Weg, die in Betracht kommende Konstante der inneren Reibung zu ermitteln, indem er verschiedenartige Flüssigkeiten durch Kapillarröhren strömen ließ. In dem von ihm empirisch aufgestellten Gesetz:

$$V = \frac{K \cdot d^4 \cdot p \cdot t}{l}$$

bedeuten V das in der Zeit t unter dem Drucke p ausgeflossene Volumen, d den Durchmesser und l die Länge der Kapillare, und K ist eine von der Natur der Flüssigkeit abhängige Konstante.

Diese bezeichnete er als Koeffizient der Transpiration oder Fluidität (Leichtflüssigkeit), dieser Koeffizient ist der reziproke Wert des Koeffizienten für die Viskosität (oder innere Reibung, Klebrigkeit, Zähigkeit.) Die gebräuchliche Definition für den Letzteren lautet: Er ist gleich der Kraft, welche nötig ist, um der Flächeneinheit parallel einer andern im Abstande 1 befindlichen in der Zeiteinheit die Geschwindigkeit 1 zu erteilen.[1])

Je nachdem, ob die in gleichen Zeiten ausgeflossenen Volumina oder die für das Durchfließen gleichgroßer Volumina notwendigen Zeiten gemessen wurden, haben die einzelnen Experimentatoren den Faktor der Transpiration oder den Viskositätskoeffizienten berechnet.[2])

Wir haben schon in dem Vorstehenden kennen gelernt, wie sich beim Strömen einer Flüssigkeit in Röhren verschiedene Widerstände geltend machen können. Wenn man die innere Reibung einer Flüssigkeit bestimmen will, so sind demnach die Versuchsbedingungen so zu wählen, daß außer dem gesuchten kein andrer Widerstand zu berücksichtigen ist, bzw. keine Kraft verloren geht. Das Poiseuille'sche Gesetz läßt sich nur innerhalb bestimmter Grenzen anwenden, d. h. wenn die Voraussetzungen, unter denen es von Hagenbach auch theoretisch begründet worden ist, bestehen. Wie leicht man andernfalls dem Gesetze scheinbar widersprechende Resultate erhalten kann, läßt sich aus folgender Tabelle ersehen, welche der Abhandlung von Heubner entnommen ist. Heubner unterzog das Poiseuille'sche Gesetz einer Nachprüfung und bediente sich hierbei der üblichen Methode zur Bestimmung der relativen Reibung.[3]) Als Untersuchungsmaterial wählte er Wasser, Alkohol und Chloroform und bestimmte das Verhältnis der Ausflußgeschwindigkeiten beim Durchströmen von Kapillarröhren wechselnder Dimension seitens dieser Stoffe.[4])

---

1) Heubner l. c. gibt in seiner Abhandlung die Definition von Hagenbach in unvollständiger Form wieder; die Bezeichnungsweise „Geschwindigkeit von zwei Molekülen in der Sekunde“ ist nichts weniger als verständlich.

2) Heubner (l. c.) ist ein Versehen unterlaufen, wenn er von dem „Koeffizienten der Viskosität“ bei Poiseuille und Hürthle spricht. Bei keinem der früheren Autoren ist eine derartige Verwechslung vorgekommen.

3) Ostwald-Luther, Physiko-Chem. Messungen 1902. S. 260.

4) Ein analoger Weg ist schon mehrfach eingeschlagen worden, um die Giltigkeit des Poiseuille'schen Gesetzes zu bestätigen, im besondern für defibriniertes Blut von Lewy und für lebendes Blut von Hürthle.

Tabelle I.

Glaskapillaren	Ausflußzeit desselben Volumens in Sekunden			Verhältnis der Ausflußzeiten in Prozenten ausgedrückt		
	Chloroform	Wasser	Alkohol	Alk.: Chl.	W.: Chl.	Alk.: W.
Nr. I.	7,6	15,4	23,5	309,2	202,6	152,6
" II.	34.9	82,0	129,9	372,2	235,0	158,4
" III.	44,6	107,7	168,7	378,3	241,5	156,7
" IV.	147,5	363,9	567,7	384,9	246,7	156,0
" V.	1228,3	3222,5	5066,5	412,5	262,4	157,2

In der ersten Rubrik (Nr. I) zeigen sämtliche Werte ab norm große Abweichungen; in den übrigen Rubriken di sämtlichen Werte, an denen Chloroform beteiligt ist.

Die Fehler dieser Messungen beruhen in Folgendem:

1) Hinsichtlich der ersten Rubrik.

Die Strömungsgeschwindigkeit in den weiten Kapillaren ist vie zu groß. Genau genommen gilt das Poiseuille'sche Gesetz zu Bestimmung der Viskosität nur unter der Voraussetzung, daß di auf die Flüssigkeit wirkende Kraft durch die innere Reibung voll ständig verbraucht wird. Die Praxis wird dieser Forderung gerech dadurch, daß die Versuchsbedingungen so gestaltet werden, daß di Flüssigkeit mit einer geringen Geschwindigkeit aus den Kapillare ausströmt. Dadurch wird der Anteil der ursprünglich wirkende Kraft, welche in Form von lebendiger Energie aufgespeichert wird so gering, daß er vernachlässigt werden kann.[1]) Von einem brauch baren Ostwald'schen Apparat verlangt man, daß die Flüssigkei (bei ca. 1 ½ ccm) die Kapillare nicht unter 60 sec. durchströmt.[2] Die der ersten Rubrik zu Grunde liegenden Versuchs anordnungen sind typisch unrichtig. Die Flüssigkeite (speziell das schwere und relativ wenig visköse Chloroform) falle geradezu durch die Kapillare. Der Betrag für die lebendige Energi erreicht einen beträchtlichen Wert. Der Erfolg davon ist, daß di innere Reibung zu groß gefunden wird, da die gesamte ursprüng lich wirkende Kraft fälschlich als durch die innere Reibung ver braucht in Anrechnung gebracht wird. Da auf diese Weise besonder

1) Siehe auch Ostwald-Luther l. c.

2) Der von uns vorgeschlagene Apparat zur Bestimmung der Viskosität de lebenden Blutes ist so eingerichtet, daß Anilin bei einem Druck von 400 cı Wasser nicht unter 20 sec. Ausflußzeit bei einem Volumen von ca. ½ ccm au weisen soll! cf. Münch. med. W. 1900.

die Viskosität des Chloroforms zu groß ausfällt, erscheinen ihr gegenüber die Werte für die anderen Flüssigkeiten zu gering.

2) Hinsichtlich der Messungen, an denen Chloroform beteiligt ist.

Am auffallendsten erscheinen uns die Werte der letzten Rubrik (Nr. V). Diese enormen Abweichungen können nur auf Verlust an Chloroform durch Verdunsten beruhen. Die Dauer des Versuches ist länger als 20 Minuten! Chloroform hat bei der Untersuchungstemperatur von 25° einen Dampfdruck von ca. 200 mm (Quecksilbereinheiten). Ein ganz beträchtlicher Teil entzieht sich der Messung dadurch, daß er in Form von Dampf dem Apparat entweicht. Die Werte für Chloroform müssen infolgedessen zu gering, die entsprechenden Verhältniszahlen zu groß ausfallen.

Unter Vermeidung der genannten Fehler wären die Werte entsprechend den vier untersten, in der letzten senkrechten Spalte stehenden, auf Alkohol : Wasser bezüglichen, ausgefallen, und der Experimentator wäre vor einem folgenschweren Trugschluß bewahrt worden.

Geringe Abweichungen[1]) zwischen den gefundenen und berechneten Werten sind schon mehrfach die Veranlassung dazu gewesen, das Poiseuille'sche Gesetz nachzuprüfen. Die eingehendste Abhandlung über diese Frage verdanken wir Couette.[2]) Er hat die Grenze festlegen können, bis zu welcher das Poiseuille'sche Gesetz gilt; es ist ihm auch gelungen, die Frage, ob trotz Benetzung nicht doch ein Gleiten der Flüssigkeit entlang der Gefäßwand stattfinde, und damit äußere Reibung und die Natur der Röhre zu berücksichtigen seien, dahin zu entscheiden, daß ein derartiges Gleiten nicht stattfindet. Hauptsächlich hatten Messungen, welche Girard[3]) mit Wasser in kupfernen Kapillaren vorgenommen hatte, zu dieser Vermutung Veranlassung gegeben. Couette konnte diese Differenzen nicht bestätigen. Dagegen berechnet er aus seinen Versuchen mit Wasser in nicht benetzten Paraffinkapillaren den Wert für die äußere Reibung, Wasser: Paraffin zu 146,6 Dynen pro □ m. Aus den Angaben von Girard würde der entsprechende Wert Wasser : Kupfer sich auf 3 bis 4 Dynen belaufen; doch ist nicht mehr zu entscheiden, ob Girard die kritische Grenze bei seinen Versuchen nicht überschritten hat, und die geringe Differenz (es handelt sich um Bruchteile von Prozenten) hierdurch bedingt wurde.

1) Abweichungen, von auch nur annähernd der Größenordnung, wie sie in der oben zitierten Tabelle Heubners auftreten, sind bei richtiger Versuchsanordnung unmöglich und vorher auch nie beobachtet worden.

2) Annales de Chimie et de Physique. 6. Série Bd. 21 (1890) S. 433.

3) Couette, l. c. S. 490. siehe daselbst auch die Besprechung der von Heubner zitierten Einwände von Piotrowski und v. Helmholtz. — Girard: Mém. de l'inst. Acad. d. sc. I. 1816. Seite 187. 260. — Heubner: l. c. S. 284.

In dem Poiseuille'schen Gesetz und den darauf fußenden Methoden haben wir demnach ein geeignetes, einfaches Mittel, den Wert für die innere Reibung des Blutes kennen zu lernen. Solange des Blut in seiner Zusammensetzung unverändert bleibt, wird man überall — ganz gleichgiltig in welcher Art von Gefäßen — mit der nach dem genannten Gesetz in Glaskapillaren gefundenen Konstanten rechnen können, denn diese ist nur von der physikalisch-chemischen Eigenschaft des Blutes abhängig.

Es bleibt uns nurnoch übrig, das oben skizzierte Bild des Kreislaufes umeinigeBetrachtungen zu vervollständigen. Wir haben gesehen, daß im Anfang der Strombahn der Erschütterungswiderstand überwiegt. Die Stromgeschwindigkeit wird also nicht einfach umgekehrt proportional der inneren Reibung zu setzen sein. Den einfachen Zusammmenhang zwischen Stromgeschwindigkeit und Viskosität, wie er bei dem Poiseuille'schen Versuch vorliegt, wird man überhaupt nicht im Gefäßsystem erwarten dürfen. Wenn das Blut in das Gebiet des stark verästelten Kapillarnetzes eintritt, ist einerseits nicht mehr die Bedingung erfüllt, daß sich die Flüssigkeitsschichten gradlinig fortbewegen, andererseits werden infolge der Verästelungen neue seitliche Strömungen und Wirbelbewegungen auftreten, welche einen neuen beträchtlichen Widerstand bedingen. Es ist daher nicht ohne weiteres vorauszusehen, wie sich in diesem Teil des Gefäßsystems Änderungen hinsichtlich der inneren Reibung geltend machen.

Schon Poiseuille[1]) selbst hat über den Einfluß derartiger Änderungen Versuche angestellt, indem er die Wirkung beobachtete, welche durch die ihrem Wert nach bekannten Viskositätsänderungen von Serum beim Durchströmen von Organen, wie Niere, Leber usw. von frisch getöteten Tieren hervorgerufen wurde.

Versuche: 1. Serum erfuhr durch den Gehalt von 1 % Salpeter in einer Glasröhre eine Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit von 3,9 %; in Blutgefäßen von 19,3 %.

2. Durch den Gehalt von 1 % Alkohol erfährt die Geschwindigkeit der in Glaskapillare eine Abnahme von 0,7 %. 1/2 Prozent rief im Gefäßsystem einen gleichartigen Effekt von 18,8 % hervor.

Wir sehen, daß der Widerstand im Gefäßsystem bedeutend stärker sinkt bezw. wächst. Dies deutet darauf hin, daß in dem mathematischen Ausdruck für die komplizierte Bewegung des Blutes in dem stark verästelten Gefäßsystem der Koeffizient der inneren Reibung als Glied höherer Ordnung, etwa mit einem Exponenten versehen, auftreten würde.

---

1) Siehe auch Heubner, l. c. Seite 291.

III.

Aus der Klinik des Herrn Prof. M. W. Janowsky in Petei

Ueber das Verhalten der roten Blutkörperchen zui Wechselstrom.

Von

Dr. A. F. Drschewetzky.

Über das Verhältnis der roten Blutkörperchen und spezie ihre Resistenz dem elektrischen Strom gegenüber liegen Exper von A. Rollett vor, der als erster den Wechselstrom zur suchung des Blutes anwendete. In den vor ihm erschienenen Ai von Schaller, Dutrochet, J. Müller wurde der galva Strom angewendet, der eine starke, chemische Wirkung l Rollett (22, 23) bediente sich einer Leydener Flasche, deren : der inneren Belegung 493,14 qdcm.; die Entladung fand jed — 3 Minuten statt und die Funkenlänge betrug 20 mm. Er fan nach einer gewissen Zahl von Entladungen das Blut, durch w der Strom hindurchging, lackfarbig wurde. Die roten Blutkörp wurden zerstört. Endlich untersuchte Rollett (24) das Ver verschiedenartigen Blutes zum elektrischen Strom und die änderungen seiner Widerstandsfähigkeit bei Zusatz von Sal Zuckerlösungen. Die Elektrizitätsquelle blieb dieselbe. Seine aus interessanten Ergebnisse, daß das Blut verschiedener verschiedenen Widerstand dem elektrischen Strome gege besitzt, daß der Zusatz von Salzen und Zucker diese Res je nach der Konzentration des beigemengten Stoffes in gerin oder größerem Grade erhöht, können aber nicht allein de mittelbaren Wirkungen des elektrischen Stromes zugesch werden. Denn in allen seinen Versuchen, lieferte die Ley Flasche keinen 'streng gleichmäßigen Wechselstrom. Infolge war bei ihm, wie er selbst in seiner Arbeit (23) (Seite 360 weist, eine Elektrolyse, die er bemüht war zu vermeiden, de vorhanden, wenn auch in sehr schwachem Grade, und es trate der Elektrolyse des Blutplasmas solch starke chemische Ag

auf, wie Chlor in statu nascendi, Ätznatron und andere Ätzlaugen, von den schon geringe Quantitäten genügen, um die roten Blutkörperchen zu zerstören. Ebenso wird auch wahrscheinlich der größere Widerstand des Blutes bei einem Zusatz von Salz und Zuckerlösungen hervorgerufen durch seinen größeren Widerstand den chemischen Produkten der Elektrolyse gegenüber.

Teilweise in derselben Richtung arbeiteten auch Schorfenorth 25), der die Veränderung der Resistenz der roten Blutkörperchen in ihrem Verhalten zu verschiedenen chemischen und physikalischen Agentien (Elektrizität, Kälte, Wärme, Galvanisieren, Salzen, Äther und Alkohol) bei Zusatz von Salzen alkalischer Metalle untersuchte. Das allgemeine Ergebnis dieser Untersuchungen ist, daß die dem Blute beigemengten Salze die Resistenz des Blutes in Bezug auf physikalische Agentien erhöhen, in Bezug auf chemische erniedrigen. Bei seinen Untersuchungen benutzte auch er allem Anscheine nach den Strom einer Leydener Flasche, jedoch ist weder die Stromstärke noch die Spannung angegeben, und was noch wichtiger ist, es ist nicht angegeben, ob eine Elektrolyse stattfand oder nicht. Das Verfahren Rollett's, nur unbedeutend verändert, benutzte auch Lacker (26). Er bediente sich auch einer Leydener Flasche (die Höhe der inneren und äußeren Belegung betrug 11 cm) und bestimmte nach der Zahl ihrer Entladungen, die genügten, um das Blut lackfarbig zu machen, seine specifische Resistenz. In seiner Arbeit beschreibt der Autor die bei den Experimenten benutzten Einrichtungen so unvollständig, daß es nicht klar wird, ob er eine konstante Stromart verwendete, oder ob eine oscillatorische Entladung stattfand. Auch gibt er selbst nicht an, ob Erscheinungen der Elektrolyse eintraten.

Endlich wandte auch Buffa (27) im verflossenen Jahre den elektrischen Strom zur Bestimmung der Resitsenz der roten Blutkörperchen an.

Er vermengte das Blut mit einer 0.7 % Chlornatrium-Lösung und teilte es in 2 Portionen. In der einen von ihnen wurde mit Hilfe eines Chromokytometers von Bizzozero die Quantität der roten Blutkörperchen bestimmt; die andere Portion wurde der Wirkung eines galvanischen Stromes unterworfen und dann wiederum auf dieselbe Weise die Quantität der roten Blutkörperchen bestimmt, die sich nach der Wirkung des elektrischen Stromes verringerte. Der Strom wurde einem galvanischen Elemente entnommen und, obwohl die Konstruktion des sehr komplizierten Apparates darauf gerichtet war, die Eektrolyse zu beseitigen, wird dies Ziel mit dem Apparate Buffa's nicht erreicht. Der Autor weist selbst darauf hin, daß er eine komplizierte Erscheinung vor sich hatte, da die Wirkung der Elektrizität mit derjenigen der Elektrolyse sich vereinte.

Wie aus der angeführten Übersicht der Arbeiten zu ersehen ist, ist die Literatur über den Einfluß des elektrischen Stromes auf die geformten Elemente des Blutes sehr unbedeutend. Zudem leiden

sie alle an einem gemeinsamen Mangel: Es wurde bei allen Untersuchungen entweder der galvanische, konstante Strom, oder der Strom einer Leydener Flasche benutzt, und daher war auch immer eine Elektrolyse vorhanden. Außerdem ist auch bei keinem der Autoren die Temperatur des Mediums angegeben und nicht bemerkt, ob diese sich während des Experimentes unter dem Einfluß des Durchfließens des elektrischen Stromes änderte. Die allmälige Erwärmung des Blutes bis zu 52° C ist aber schon imstande, die roten Blutkörperchen vollständig zu zerstören und das Blut lackfarbig zu machen (Schulze 28).

Ich stellte mir die Aufgabe, die unmittelbare Wirkung des elektrischen Stromes selbst, unter Ausschluß der Elektrolyse und Erwärmung, zu untersuchen. Um der Elektrolyse vorzubeugen, ist es notwendig, sich eines Wechselstromes zu bedienen, bei dem die Unterbrechungen genügend häufig und gleichmäßig sind. Auch unter diesen Bedingungen findet eigentlich doch noch eine Elektrolyse statt; da aber der Strom fortwährend seine Richtung ändert und die gleiche Zeit in jeder Richtung fließt, so heben sich die chemischen Wirkungen auf und es bleiben merkliche Wirkungen der Elektrolyse aus, d. h. der chemische Zustand des Mediums bleibt unverändert. Die andere störende Nebenwirkung, die Erwärmung, läßt sich sehr leicht beseitigen, indem das Gefäß, durch das der Strom fließt, fortwährend abgekühlt wird.

Die weiter unten zu beschreibenden Experimente sind von mir mit freundlicher Bewilligung des Herrn Prof. S. J. Tereschin im physikalischen Institut der Medizinischen Militär-Akademie ausgeführt worden, wo ich die verschiedensten Elektrizitätsquellen benutzen konnte.

Das Verfahren meiner Experimente bestand im folgenden.

In ein Gläschen mit parallelen Wänden von einem Volumen von 4 ccm mit einem regelmäßigen Quadratboden von 1 qcm wurde 1,5 qcm einer Lösung eingegossen, zu der darauf das Blut hinzugefügt wurde. Das durch einen Stich aus dem weichen Teile eines Menschenfingers oder Kaninchenohres (die mit Quecksilbersublimat, Spiritus und Äther abgewaschen waren) erhaltene Blut wurde mit einer Fleisch'-schen Kapillare von einem Volumen von 8,2 Kubikmillimeter aufgenommen und sofort in das Gläschen übergeführt. Als Elektroden dienten zwei Platinplatten, von denen die eine auf den Boden des Gefäßes gesetzt wurde, die andere jedoch die Oberfläche der Flüssigkeit berührte. Die beiden quadratförmigen Platten paßten so genau in den Raum des Gläschens, daß sie auf einem beliebigen Niveau von selbst sich hielten. Die Elektroden wurden in Form von Platten aus dem Grunde gewählt, um einerseits die Berührungsfläche der Flüssigkeit zu vergrößern,

andererseits um die Erscheinung der Polarisation der Elektroden zu vermeiden. Von den beiden Platten gingen Platindrähte aus, an denen dann die Leiter zur Elektrizitätsquelle befestigt waren. Der Draht, der von der untern Elektrode ausging, war in einem dünnen Glasröhrchen untergebracht und infolgedessen vollständig isoliert. So befand sich die Flüssigkeit mit den Blutelementen zwischen den beiden Platten, zwischen denen der Strom floß. Bekanntlich macht das Blut bei einer Verdünnung von 1:200 (ich habe eine größere Verdünnung nicht angewendet) die Flüssigkeit vollständig undurchsichtig, solange die Blutkörperchen nicht zerstört sind, je nach der Zerstörung dieser wird die Lösung mehr und mehr durchsichtig. Zur Bestimmung des Klarwerdens benutzt man in unserer Klinik ein Verfahren, dessen auch ich mich bediente: Hinter dem Gläschen mit der Blutlösung werden Lettern aufgestellt (0,6 D. nach den Tabellen zur Bestimmung der Sehschärfe), und beim Klarwerden der Flüssigkeit tritt zuletzt die Möglichkeit ein, die Schrift durch die Flüssigkeitsschicht im Gläschen zu lesen. Bei den Experimenten benutzte man entweder Tageslicht (hauptsächlich), oder eine elektrische Lampe von 25 Kerzen. Eine jede von mir aufs neue verwendete Elektrizitätsquelle prüfte ich zuvor, ob bei ihr Elektrolyse stattfinde. Zu diesem Zwecke füllte man ein Gefäß mit einer Chlornatr.-Lösung oder mit angesäuertem Wasser und mit Hilfe der oben beschriebenen Elektroden wurde der zu untersuchende Strom durch die Flüssigkeit hindurchgelassen. Das gänzliche Fehlen von Gasbläschen, die aus der Lösung austreten, wies unzweifelhaft darauf hin, daß keine Elektrolyse vorhanden war. Anfangs nahm ich als Medium zur Vermengung mit dem Blute eine 0,9 % Chlornatr.-Lösung, in welcher eine merkliche Zerstörung der roten Blutkörperchen selbst nach 24—28 stündigem Verbleiben nicht stattfand.

Anfänglich benutzte ich den Strom eines Rumkorf'schen Induktionsapparates. Den Strom bezog man von 3 hintereinander geschalteten Akkumulatoren von einer elektromotorischen Kraft von 2 Volt, der Apparat mit einem Maximalfunken von 30 cm lieferte bei unseren Experimenten einen Funken von ungefähr 2 cm. Der Apparat mit der Blutmischung und dem 0,9 % Chlornatrium wurde in die sekundäre Kette eingeschaltet.

Ich halte es für notwendig zu bemerken, daß wie in diesem Falle, so auch in allen folgenden eine ganze Reihe von Experimenten ausgeführt wurden, da aber das Resultat stets ein und dasselbe blieb, so führe ich sie nicht einzeln an, sondern nur das allgemeine Ergebnis. Der Strom des oben beschriebenen Induktionsapparates durchfloß das Blut im Laufe von 10—30 Minuten; während der ganzen Zeit blieb die Flüssigkeit gleichmäßig trüb, wie am Beginn des Experiments; eine jede Erwärmung blieb aus und die roten Blutkörperchen wurden nicht zerstört.

In der Vermutung, daß die Spannung des Induktionsstromes nicht groß genug sei, um die roten Blutkörperchen zu zerstören, nahm ich den größten, in der Akademie befindlichen Rumkorfschen Induktions-

apparat. Dieser Apparat (er befindet sich im Radiographischen Ka
nett des klinischen Militärhospitals) hat eine Maximalfunkenlänge v
60 cm. Der Strom von 100 Volt Spannung rührte von einer Akkur
latorenbatterie her und ging durch einen Wehnelt-Unterbrecher
die primäre Spule; die Enden der sekundären Spule wurden mit (
Platinelektroden meines Apparates verbunden. Auch diesmal erhi
man negative Resultate, obgleich der Strom 10—20 Minuten floß u
die Spannung des elektrischen Stromes an den Enden der sekundä
Spule bei diesem Apparat sehr bedeutend war.

Die oben beschriebenen Tatsachen befinden sich augensche
lich im Widerspruch mit den Experimenten Owsjanikows
der bei Anwendung des Apparates von Dubois-Reymond un
dem Mikroskope sehr starke Veränderungen in den Blutkörperch
sah, die mit ihrer völligen Zerstörung endeten. Der Grund (
Abweichung meiner Resultate von den seinigen liegt allem Ansche
nach in der Anordnung der Experimente. Der vom erwähn
Autor beschriebenen mikroskopischen Technik entsprechend, dien
als Elektroden bei seinem Apparate 2 außerordentlich dünne u
dazu noch an den sich gegenseitig zugewendeten Enden zugespit
Stanniolblättchen; außerdem war auch die Entfernung zwisch
diesen Elektroden sehr klein. Folglich fließt der Strom zwisch
2 Spitzen, seine Dichte wird sehr bedeutend sein, und daher m
sich unvermeidlich Wärme entwickeln, und zwar eine recht b
deutende. Gewiß kann diese Temperaturerhöhung infolge der g
ringen Quantität der Flüssigkeit thermometrisch nicht bestim
werden, aber sie muß existieren, und unter ihrem Einfluß fin
wahrscheinlich die vom Autor beschriebene Veränderung des Blu
statt. Außerdem tritt, wie ich es bei meinen Experimenten b
obachten konnte, zuweilen bei den Apparaten von Duboi
Reymond eine Elektrolyse auf, wie es scheint infolge der unglei
mäßigen Tätigkeit des Unterbrechers. Eine Bestätigung der ob
erwähnten Vermutungen kann man in den folgenden, von mir au
geführten Experimenten sehen.

Zu zwei mit gleicher Menge ein und derselben 0,9 % Chlorna
Lösung gefüllten Gläschen fügt man gleichzeitig je 8,2 cbmm gleich
Blutes hinzu; durch das eine von ihnen fließt der Strom eines Ru
korfschen Induktionsapparates hindurch. Jede 5 Minuten nahm m
je einen Tropfen aus dem einen und dem andern Gläschen und unte
suchte sie unter dem Mikroskop; man nahm keine Veränderung an d
Präparaten wahr, ungeachtet der 30—40 minutenlangen Einwirku
des Stromes. Wenn also die Elektroden breit sind und die Dichte d
Stromes gering ist, findet keine Erwärmung statt, und es bleibt je
Änderung der roten Blutkörperchen aus.

Wie zu erwarten war, erhielt man ebensolche negative Resultate auch bei der Wirkung des sinusoidalen Stromes. Der von mir benutzte Apparat ist vom Lehrer der Minenoffiziersschule in Kronstadt A. L. Popow konstruiert; von ihm und Dr. P. J. Jschewsky ist auch der Beweis erbracht worden, daß der Strom dieses Apparates tatsächlich ein rein sinusoidaler ist (30).

Alle oben erwähnten Apparate liefern einen Strom, wenn auch von großer Spannung, die in einigen Apparaten bis zu hunderttausenden Volt steigt (ein Funke von 60 cm), so doch von einer sehr geringen Stärke, und daher mußte man, nachdem man mit ihnen negative Resultate erhalten hatte, sich bemühen die Stromstärke zu vergrößern.

Leider war es nicht möglich, den starken Wechselstrom einer Haus'schen Maschine, die zur elektrischen Beleuchtung der Akademie dient, zu benutzen, da dieser Strom eine sehr starke Elektrolyse hervorrief. Es ist bekannt, daß, indem man den Widerstand der sekundären Spule des Induktionsapparates verringert, seine Stromstärke vergrößert. Dies läßt sich erreichen, indem man die beiden Spulen des Apparates aus diesem Draht gleichen Durchmessers herstellt. Einen solchen Apparat verwendete ich auch bei meinen späteren Experimenten. Die Stromquelle bildete eine Akkumulatorenbatterie von der elektromotorischen Kraft von 60 Volt; der Strom ging durch einen Rheostat, Ampèremeter, Wehnelt-Unterbrecher in der primären Spule, die Enden der sekundären Spule wurden mit meinem Apparat verbunden. Die Stärke des konstanten Stromes in der primären Kette schwankte um 10 Ampère; der Wechselstrom der sekundären Spule brachte einen etwas weniger als einen Millimeter dicken Platindraht zum Glühen, d. h. der Strom war genügend stark.

Merkliche Erscheinungen der Elektrolyse traten nicht ein, folglich hatten wir einen gleichmäßigen Wechselstrom. Wurde dieselbe Mischung von 1,5 ccm einer 0,9 % Chlornatriumlösung und 8,2 cmm Blut der Wirkung des Stromes ausgesetzt, dann waren die Erscheinungen andere, da eine Wärmewirkung des elektrischen Stromes eintrat. Dabei wurden die roten Blutkörperchen zerstört und tauchten in Gestalt von Schaum auf der Oberfläche der Flüssigkeit auf, sobald sich die Flüssigkeit im Gläschen genügend stark erwärmt hatte; man brauchte aber nur durch Einschaltung eines Rheostaten die Stromstärke zu verringern, damit sogleich die Erwärmung und die Zerstörung der roten Blutkörperchen langsamer von statten ging, oder überhaupt nicht mehr beobachtet wurde. Um noch deutlicher zu zeigen, daß die Wärme im gegebenen Falle als Zerstörerin der roten Blutkörperchen wirkt, kühlte ich bei derselben Aufstellung

des Experimentes das Gläschen mit der Mischung vom Blut und der Salzlösung ab. Zu diesem Zwecke tauchte ich es in ein Gefäß mit Schnee oder in ein Gefäß mit kaltem Wasser, welches genügend oft gewechselt wurde. Tatsächlich zeigte es sich, daß man, wenn nur die Flüssigkeit im Gläschen kalt blieb, den stärksten Strom hindurchgehen lassen und das Blut der Wirkung des Stromes 10—30 Minuten aussetzen konnte, ohne die Blutkörperchen zu zerstören, während bei derselben Stromstärke, ohne Abkühlung, eine 5 minutige Wirkung zu ihrer völligen Zerstörung genügte. Und so erscheint bei großer Stromstärke als einzige Zerstörerin der roten Blutkörperchen die Wärme. In dieser Serie von Experimenten prüfte ich auch mit Hilfe des Mikroskops meine Beobachtung und konnte beim Ausbleiben der Erwärmung keine Veränderung der roten Blutkörperchen bemerken. Folglich ist weder die Spannung noch die Stromstärke an und für sich im stande, die geformten Elemente des Blutes in einer isotonischen (0,09 %) Chlornatrium-Lösung zu zerstören.

Außerdem verwandte ich noch eine Art des elekrischen Stromes, und zwar eine oscillatorische Entladung von großer Häufigkeit.

Diese Art des elektrischen Stromes erhielt man durch eine Kombination von Apparaten, die von der Fabrik Heff in Paris konstruiert wurden. Indem ich zur näheren Kenntnisnahme von den Apparaten auf die Dissertation des Herrn Dr. P. J. Jschewsky (31) verweise, erwähne ich bloß, daß ein Strom von 100 Volt Spannung vom Elektrizitätswerke durch einen Transformator dieses Systems sich in 15000 Volt verwandelte; in der primären Kette betrug die Stromstärke 5 Ampère (bei dieser Stärke erhält man den größten Leistungseffekt); die große Solenoide wurde bei meinen Experimenten ausgeschlossen, das eine Ende der kleinen Solenoide wurde mit der Erde verbunden, das andere mit einem Oudin'schen Resonator; von dort aus floss der Strom zu meinem Apparat. Unter solchen Bedingungen erhält man durch die oscillatorische Entladung gegen 1/2 Million Schwingungen in einer Minute; es tritt weder die Elektrolyse, noch Temperaturerhöhung ein.

Das Blut, welches auf die oben erwähnte Weise mit einer isotonischen Chlornatrium-Lösung vermengt war, wurde der Wirkung des Stromes im Laufe von 10—15 Minuten ausgesetzt, ohne daß irgendwelche Zerstörungserscheinungen oder Veränderungen in den roten Blutkörperchen eingetreten wären. Also erwiesen sich alle mir zur Verfügung gestellten Arten des elektrischen Stromes, sobald sie weder eine Elektrolyse, noch eine Erwärmung hervorriefen, als unfähig, die roten Blutkörperchen in einem isotonischen Medium zu zerstören.

Davon ausgehend, daß in den roten Blutkörperchen sich Eisenverbindungen befinden, untersuchte ich beiläufig die Wirkung des elektromagnetischen Feldes auf sie. Eine Mischung von Blut wurde zwischen den Polen eines Faraday'schen Elektromagneten untergebracht, zu dem ein elektrischer Strom (von 33 Volt Spannung) von einer Akkumulatorenbatterie führte. Auch in diesem Falle erhielt ich vollständig negative Resultate.

Wie ist eigentlich dieses indifferente Verhalten der roten Blutkörperchen gegen Wechselströme zu erklären? Ist es von den Eigenschaften der Körperchen an und für sich oder von denjenigen äußeren Bedingungen abhängig, unter denen der elektrische Strom seine Wirkung auszuüben hat? Die roten Blutkörperchen befinden sich im Plasma, d. h. in einer Salzlösung, und in meinen Experimenten wurden sie dazu noch mit 0,9 % Chlornatrium vermengt; die Salzlösungen sind aber als gute Leiter des elektrischen Stromes bekannt. Man könnte voraussetzen, daß der Strom infolge der großen Leitungsfähigkeit des Mediums den leichtesten Weg, sozusagen ohne in die Blutkörperchen einzudringen, wählt. Um diese Frage zu erläutern, muß man die Leitungsfähigkeit der 0,9 % Chlornatrium-Lösung mit derjenigen der roten Blutkörperchen vergleichen.

Koeppe (32) fand, indem er einen Niederschlag der roten Blutkörperchen des Pferdes herbeiführte, daß ihre Leitungsfähigkeit, in praktischen Elektrizitätseinheiten ausgedrückt, von $6,2 \times 10^{-8}$ bis $6,8 \times 10^{-8}$, d. h. durchschnittlich $6,5 \times 10^{-8}$ gleich ist, oder ihr Widerstand ungefähr 15 Millionen Ohm beträgt. Bugarsky und Taugel (33), die dieselben Untersuchungen sorgfältiger ausgeführt haben, fanden, daß die Leitungsfähigkeit der roten Blutkörperchen, die durch Zentrifugieren vom Plasma isoliert wurden, nur von $1,62 \times 10^{-8}$ bis $2,14 \times 10^{-8}$, im Durchschnitt $2,03 \times 10^{-8}$ gleich ist, oder daß der Widerstand gegen 50 Millionen Ohm beträgt. Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß die Leitungsfähigkeit des Dielektrikums des destillierten Wassers $0,048 \times 10^{-8}$ (prakt. Einheiten) gleich ist, so sehen wir, daß die roten Blutkörperchen ihrer Leitungsfähigkeit nach an die Nichtleiter heranrücken.

Es ist durchaus möglich, daß die oben angeführte recht wesentliche Differenz zwischen dem destillierten Wasser und den roten Blutkörperchen auf die Unvollkommenheit des Verfahrens zurückzuführen sei. Es ist möglich, daß die roten Blutkörperchen an und für sich den elektrischen Strom absolut nicht leiten, und daß die für sie von den Autoren gefundene Leitungsfähigkeit von der Beimengung der Reste des Blutplasmas herrührt, umsomehr als die Leitungsfähigkeit sich rasch verringert, wenn ihre Trennung vom Plasma sorgfältiger ausgeführt wird. (Siehe Bugarsky). Andererseits ist die Leitungsfähigkeit der Salzlösungen sehr groß.

Eine 0,57 % Chlornatrium-Lösung im Wasser besitzt eine Leitungsfähigkeit in bezug auf Quecksilber nach den Tabellen von Landolt (3) von 8650×10^{-8}, was in praktischen Elektrizitätseinheiten ausgedrückt 916900×10^{-8} (9169×10^{-6}) gleich ist; die Leitungsfähigkeit der von uns benutzten isotonischen 0,9 % Chlornatrium-Lösung ist jedoch ungefähr 1350000×10^{-8} (135×10^{-4}) prakt. Einheiten gleich; wenn man aber von hier aus zum Widerstande übergeht, so wird er ungefähr 74 Ohm entsprechen. Folglich sehen wir, daß die Leitungsfähigkeit der roten Blutkörperchen tausende von Malen geringer ist als die der Salzlösungen, in denen sie sich befinden.

Um den Widerstand des Mediums zu erhöhen, nahm ich statt de isotonischen NaCl Lösung eine fast auch isotonische Lösung von Rohrzucker von 5 % (Hamburger) (9). Zuerst fand ich gemeinschaftlic mit dem Assistenten des physikalischen Institutes A. N. Georgiewsky daß der Widerstand dieser Lösung nicht kleiner als 11000 Ohm ist folglich ist die Leitungsfähigkeit nicht größer als 9090×10^{-8} (prakt Einheiten). Also setzen wir, indem wir anstatt der 0,9 % ClNa Lösung eine 5,5 % Rohrzuckerlösung gebrauchen, die Leitungsfähigkeit de Mediums gegen 150 Mal herab.

Bei dieser Änderung des Verfahrens führte ich eine Reihe vo Experimenten mit den oben erwähnten Elektrizitätsquellen aus un wiederum erhielt ich in allen Fällen dieselben negative Resultate Weder unter dem Mikroskope, noch mit bloßem Auge konnte ic irgend welche Veränderungen der roten Blutkörperchen beobachten mochten sie der Wirkung des elektrischen Stromes ausgesetzt sei oder nicht.

Aus allen angeführten Experimenten folgt, daß der Wechsel strom ohne die ihn begleitenden Erscheinungen, der Elektrolys und der Erwärmung, keine merkliche Wirkung auf die roten Blu körperchen ausübt, daß die Stärke und Spannung des Stromes a und für sich, wie auch der Widerstand des Mediums hier wirkung los bleiben. Rührt dieses von einer besonderen spezifischen Resisten der roten Blutkörperchen dem elektrischen Strome gegenüber he oder leiten sie einfach absolut nicht den Strom, und erfahren dahe nicht seine Wirkung — dieses kann ich auf Grund meiner Arbe und der literarischen Quellen nicht sagen. Letztere Vermutung wir übrigens teilweise durch die erwähnten Experimente von Koeppe Bugarsky und Taugel gestützt.

Zum Schluß habe ich Herrn Professor S. J. Tereschin un seinen Assistenten Herren Dr. A. N. Orlow und A. N. Georgiewsk meinen innigsten Dank für ihre stete Bereitwilligkeit, mir mit R und Tat zur Seite zu stehen, auszusprechen.

Gleichzeitig danke ich auch Herrn Dr. P. R. Jschewsky fü seine Hilfe bei meinen Experimenten mit Entladungsströmen.

Literatur.

1) Prof. M. W. Janowsky. Über die Resistenz der roten Blutkörperchen. Berichte der Kaiserl. Mediz.-Militär-Akademie. Oktober 1900. S. 133.
2) Lang. Über die diagnostische Bedeutung der Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen und anderer Veränderungen beim Magenkrebs. Dissert. St. Petersburg 1901.
3) Iwanow. Über das Verhältnis der Veränderungen der Resistenz zur Menge der Mineralbestandteile der roten Blutkörperchen. Dissert. St. Petersburg 1901.
4) Itin. Über die Änderung der Resistenz der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß des Gebrauches von Borschower Wasser (Ekaterinoslawquelle). Dissert. St. Petersburg. 1902.
5) Landois-Eulenburg. Realencyclopädie B. III. 2. Aufl. (cit. nach Urcelay 35).
6) Duncan. Comptes rendus de la soc. de Biologie, 1895 Janvier (cit. nach Urcelay 35).
7) Janowsky. Materialen zur Frage über die pathologische Bedeutung der Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Berichte der Kaiserl. Mediz.-Militär-Akademie. Januar 1901.
8) Vaquez. De methodes propres à evaluer la resistence de globules rouges du sang. Semaine medicale, 1898.
9) Hamburger. Über den Einfluß chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen. Arch. für Physiologie. 1886 (cit. nach Janowsky 1).
10) Mosso. Resistance de globules rouges. Arch. Italiennes du Biolog. VIII. p. 257 (cit. nach Urcelay 35).
11) Nedrigailow. Vergleichende Untersuchungen der Resistenz der roten Blutkörperchen bei Unterleibstyphus im Verhältnis zu Chlornatrium und Chlorkaliumlösungen. Dissert. Petersburg 1899.
12) Poschin. Zur Frage über die Resistenz des Blutes bei Chlorose und Anämie. Dissert. St. Petersburg 1900.
13) Malassez. Les premieres recherches sur la resistance des globules rouges du sang. Comptes rendus de la Soc. de Biologie. Janv. 1905. (cit. nach Urcelay 35).
14) Chanel. Compte rendu des travaux du laboratoire de clin. méd. de la facul. de médic. de Lyon. Revue mensulle de medicine et de chir. 1880.
15) Mauca. Influenza della cocaina sulla resistenza du globuli rossi del sangue. Lo sperimentale. 1894, Nr. 48 (cit. nach Janowsky 1).
16) Maragliano et Castellino. De la nécrobiose lente de globules rouges à l'état normale et pathologique. Arch. Ital. de Biol. 1893 p. 55.
17) London. Zur Lehre von den Hämolysinen. Dissert. St. Petersburg, 1800.
18) Schkljarewitz. Das biologische Verfahren zur Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen. Klinische Zeitung von Botkin. 1901. (Sonderabdruck.)
19) Bjelonuwsky. Ein neues Verfahren zur Resistenzbestimmung des Blutes. Klinische Zeitung von Botkin. 1902, Nr. 1.
20) Maragliano. Berliner klinische Wochenschrift. 1887, Nr. 43 (cit. nach Janowsky 1).

21) Battazzi und Ducceschi. Arch. Ital. de Biologie 1896. (cit nac Iwanow 3).
22) Rollet. Versuche und Beobachtungen am Blut. Sitzungsber. der Akad. de Wissenschaft. 1863. Wien. XLVII. B. II. Abt.
23) Derselbe. Über die Wirkung des Entladungsstromes auf das Blut. Sitz ungsber. d. Akad. d. Wissensch. XLVII. B. II. Abt.
24) Derselbe. Über die Wirkung, welche Salze und Zucker auf die roto Blutkörperchen ausüben. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissenschaf LXXXIV. B. III Abt. p. 157. 1882.
25) Schrofenorth. Über den Einfluß der Salze auf die Lösung der rote Blutkörperchen durch verschiedene Agentien. Centralblatt f. d. me Wissenschaft. 1884, Nr. 50, p. 907.
26) Laker. Über eine neue klinische Blutuntersuchungsmethode. Wiener me Presse 1890, pag. 1375.
27) Buffa. Resistenza dei globuli rossi del sangue. Archivio per la scien: mediche V. XXV, Nr. 10, p. 187, 1901.
28) Schülze. Cit. nach d. Encyklop. der Mediz. Wissensch. T. IX, Artik. 16
29) Landowsky und Owsjannikow. Grundlagen zum Studium der mikr skopischen Anatomie des Menschen und der Tiere. T. I, Kap. XV Art. 122.
30) Ischewsky. Über sinusoidale Ströme.
31) Ischewsky. Über den Einfluß des elektromagnetischen Feldes auf d Organismus. Dissert. St. Petersburg. 1900.
32) H. Koeppe. Die Volumensänderung der roten Blutscheiben in Salzlösunge Arch. f. Physiol. 1899, p. 515.
33) Bugarski und Tangl. Centralblatt f. Physiol. 1897 (cit. nach Koeppe 3:
34) Landolt u. Börnstein. Physikalisch-chemische Tabellen. 1894, p. 49
35) Urcelay. De la résistance des globules rouges. Thése. Paris. 1895.

IV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

188. Über die Wirkung des Strychnins auf das Kalt- und Warmblüterherz.

Von

Dr. J. Igersheimer.

(Mit 4 Kurven.)

Nachdem bereits im Jahre 1818 das wirksame Alkaloid der Nux vomica in freiem Zustande dargestellt war und in den folgenden Decennien außerordentlich viele Untersuchungen über dessen Einfluß auf den tierischen Organismus ausgeführt worden waren, machten erst 40 Jahre später einige Autoren auf direkte Herzwirkungen des Strychnins aufmerksam. Bayldon[1]) nimmt nach dieser Richtung hin die Priorität für sich in Anspruch; seine Beobachtung hat allerdings wenig Charakteristisches. Er fand das Herz mit Strychnin vergifteter Katzen in manchen Fällen unmittelbar nach dem Tod bewegungslos und nicht mehr erregbar; in anderen Fällen schlug es noch; er vermutet, daß entgegen der herrschenden Lehre der Strychnintod nicht nur durch „Asphyxie" sondern auch infolge „Syncope" eintreten könne. Zu gleicher Zeit teilt Ambrosoli[2]) Versuche an Fröschen mit, bei denen er nach Applikation von Strychnin zuerst Beschleunigung, dann Herabsetzung der Herzschläge eintreten sah. Noch in demselben Jahre 1856 wurde die Frage, ob Strychnin das Herz beeinflusst, sehr akut, erklärte doch Taylor[3]) bei dem großen englischen Giftmordprozeß Palmer es für Strychninvergiftung pathognomonisch, daß das Herz „besonders das rechte" kongestioniert sei. Vor dem Tribunal selbst und auch in der Folgezeit wurde dieser Lehre oft widersprochen, aber erst Casper[4]) brachte sie kraft

1) Bayldon, Lancet II, 1856. S. 72.
2) Ambrosoli, Gazz. Lombr. 28. 1856. cit. nach Schmidt's Jahrb. Bd. 93, S. 30. 1857.
3) s. Tardieu, Annal. d'hygiène. 1856. Sér. II. S. 371.
4) s. Schraube, Schmidt's Jahrb. 131, S. 233. 1866.

seiner Autorität endgültig außer Geltung, indem er versicherte, daß die Blutleere und Blutfülle „an sich und isoliert erwogen gar keine Bedeutung hat, da dieser Befund außer der Todesursache auch von den Akte des Sterbens im konkreten Fall abhängig ist.“ Die Autoren, di an die Blutleere des Herzens nach Strychninapplikation als an etwa Charakteristisches glaubten, dachten dabei wohl zum Teil an ein tetanisierende Wirkung auf den Herzmuskel analog dem Tetanu der Körpermuskulatur. Nun hatten aber bereits längst vorh Hoffa und Ludwig[1]) erwiesen, daß es überhaupt keinen Her tetanus gibt, und daß insbesondere Strychnin einen solchen Effel nicht hervorzubringen vermag. Die letztere Angabe entsprich zweifellos den Tatsachen, doch denken allerdings manche moderr Forscher anders über die Möglichkeit des Herztetanus.

Die Angaben über das Verhalten des Pulses bei strychninve gifteten Menschen, die in der Literatur in großer Zahl niedergele sind, übergehen wir, denn wer will entscheiden, was dabei wirkli auf Rechnung des Giftes selbst oder auf die der Krämpfe : setzen ist?

Wir wenden uns zu den eigentlich methodischen experimentell Untersuchungen über die uns interessierende Frage. Köllicke bemerkt bei Gelegenheit der Prüfung einiger Gifte, daß das Blu herz im Strychnintetanus wenig afficiert werde, höchstens etw langsamer schlage, während die hinteren Lymphherzen beim Fros bei jedem Anfall aussetzen. Richter[3]) macht die Wirkung d Strychnins auf die Zirkulation von der krampfartigen Kontrakti der kleinen Gefäße abhängig und bestreitet eine direkte Beeinflussu des Herzens. Die meisten späteren Autoren schließen sich dies Ansicht nicht an, sondern verlegen die Ursache der wenigstens bei Kaltblüter stets zu beobachtenden Pulsverlangsamung in das He selbst. Eine solche Pulsverlangsamung wurde konstatiert v Heinemann,[4]) Steiner,[5]) Falck,[6]) Möller,[7]) Löwit, Lahousse.[9]) So einheitlich das Resultat auch erscheint, so geb

1) Hoffa und Ludwig, Henles' und Pfeuff. Zeitschr. 1850. S. 107.
2) Köllicker, Virch. Archiv. 1856. Bd. 10. S. 239.
3) Richter, Zeitschr. f. ration. Med. 1863. Bd. 18. S. 76.
4) Heinemann, Virch. Arch. Bd. 33. 1865. S. 394.
5) Steiner, Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abteil. 1874. S. 474.
6) Falck, Viertelj. f. gerichtl. Med. N. F. Bd. 20 u. 21. 1874.
7) Möller, Ugeskr. f. Läg. 3 R. Bd. 19, cit. Fortschr. d. Anat. u. Ph 1875. S. 148.
8) Löwit, Pflüger's Arch. f. d. gesamt. Phys. 1882. Bd. 28, S. 326.
9) Lahousse, Bullet. de l'acad. d. méd. d. Belge. 1895. S. 464.

doch die Versuchsanordnungen dieser Autoren zu mancherlei kritischen Einwendungen Anlaß. Unter anderm sei nur erwähnt, daß die meisten Experimentatoren das Strychnin direkt auf die Außenfläche des Herzens aufträufelten, eine Methode, die nicht empfehlenswert ist, weil sie keine reinen Resultate liefert. Die Lösung selbst wurde ferner viel zu hoch konzentriert genommen. Schließlich ist noch zu beanstanden, daß der Tetanus bei den Versuchen nie ausgeschlossen wurde. Daß aber der Tetanus nicht ohne Einwirkung auf die Herztätigkeit bleibt, ist da selbstverständlich; so gibt Brunton[1]) an, daß die Pulsationen des Froschherzens während der Anfälle verlangsamt sind, daß aber im Allgemeinen Strychnin als Stimulans auf das Herz wirke. Brunton stützt sich dabei auf seine mit Cash[2]) ausgeführten Untersuchungen, in denen sie den Stannius'schen Herzstillstand durch Injektion von Strychnin in das Innere des Ventrikels aufheben konnten, und umgekehrt an einem strychnisierten Herzen keinen Stillstand nach der Stanniusschen Ligatur eintreten sahen. Die Richtigkeit dieser Angaben wurde jedoch von Langendorff-Aronson[3]) bestritten.

Untersuchungen am Säugetier wurden nur vereinzelt angestellt, und die dabei erhaltenen Resultate sind wenig eindeutig. S. Mayer[4]) fand bei seinen strychnisierten und zum Teil curarisierten Hunden und Kaninchen bald Verlangsamung, bald Beschleunigung der Herzschläge. Reichert[5]) dagegen glaubte an einen typischen Effekt des Strychnins auf die Herzen von Hunden; er konstatierte sogar noch vor Ausbruch des Tetanus eine bestimmte Folge der Erscheinungen: zuerst Verlangsamung, dann Steigen der Frequenz, schließlich wieder Verlangsamung. Lahousse (l. c.) fand an Hunden, wenn er mehr als 5 mg Strychnin injizierte, stets die Pulszahl herabgesetzt, bei kleineren Dosen beschleunigt; die Beschleunigung stellte sich nicht ein, wenn er die Medulla oblongata vorher entfernte.

Die Einwirkung des Strychnins auf das isolierte Säugetierherz wurde bis jetzt nur von Hedbom[6]) untersucht; von seinen Befunden ist vielleicht der am interessantesten, daß Strychnin bei einem unregelmäßig schlagenden Herzen mehrmals völlige Regel-

1) Brunton, A textbook of pharmakology etc. 1885. S. 887.
2) Brunton and Cash, St. Barthol. Hosp. Rep. 1880. Vol. XVI. S. 229.
3) Langendorff-Aronson, Arch. f. Anat. u. Phys. 1884. Suppl. S. 97.
4) S. Mayer, Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. Wien. II. Abt. 1871.
5) Reichert, Therapeut. Gazett. 1892. S. 152.
6) Hedbom, Skandinav. Arch. f. Phys. 1899. Bd. 9. S. 45.

mäßigkeit herstellte. Auf Amplitude und Pulszahl wirkten bei seinen Versuchen mäßige Dosen (1 : 66000) herabsetzend, größere zuerst entschieden steigernd, sehr große (1 : 10 000) herabsetzend und Stillstand bringend.

Einen Stillstand sah man übrigens, wie wir noch nachträglich hervorheben wollen, auch nach großen Dosen am Froschherz auftreten, ja Verworn[1]) geht in neuester Zeit so weit, diesem diastolischen Stillstand bei dem Zustandekommen der Strychninvergiftung eine große Bedeutung beizumessen. Nach ihm soll die allgemeine Rückenmarks-Lähmung eine Folge der Herzlähmung sein.

Die Durchsicht der Literatur läßt eine genauere Untersuchung der Frage nach dem Verhalten des Herzens bei der Strychninvergiftung wünschenswert erscheinen.

Versuche an Kaltblütern.

A. Was beobachtet man am bloßgelegten Froschherzen in situ nach verschiedenen Strychningaben?

1) An nicht curarisierten Fröschen.

Zu allen diesen Versuchen wurde nur Rana temporaria benutzt. Außerdem sei bemerkt, daß die Experimente allergrößtenteils in den Wintermonaten und zu Beginn des Frühjahrs ausgeführt wurden.

Wird Strychnin von einem Lymphsack aus resorbiert, so tritt bei einer Applikation von 0,0000071 ig (= rund $^1/_{140}$ mg) pro ein g Frosch in etwa 10 Minuten Tetanus und gleichzeitige Lähmung ein. Diese Dosierung kann als Normalgabe bezeichnet werden und von ihr gingen die folgenden Untersuchungen aus.

$^1/_{10}$ Normalgabe ruft zwar nach mehr als einer Stunde tetanische Zuckungen hervor, aber die Lähmung bleibt aus. Auf die Schlagzahl und den sonstigen Zustand des Herzens hat diese Gabe keinen merkbaren Einfluß. Einigemale, jedoch ganz inkonstant, wurde eine geringe Beschleunigung beobachtet.

Die einfache Normalgabe dagegen vermindert die Zahl der Herzschläge um etwa 10 pro Minute, nicht selten sieht man außerdem eine pralle diastolische Füllung des Herzens, wie der folgende Versuch zeigt:

1) Verworn, Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abteilg. 1900. S. 385.

Versuch I.

9. I. 05. Ran. tempor. 52,1 g.

Zeit	Pulsfrequenz pro 1/2 Min.	Bemerkungen
12^{4}—12^{11}	21	
12^{13}		0,37 mg Strychn. mur. (0,0071 . 52,1 = 0,37 mg)
12^{16}	19	
12^{19}		Reflexerregbarkeit gesteigert.
12^{22}	18	
12^{25}	18	Tetanus und gleichzeitige Lähmung
12^{29}	17	Pralle diastol. Füllung des Herzens.
12^{40}	16	„
1^{5}	17	
3^{10}	17	
4^{5}	18	
5^{42}	18	Noch immer starke Tetanusanfälle und fortbestehende Lähmung

Bei 10—100facher Normalgabe tritt nach kurzem Tetanusstadium bald absolute Lähmung ein. Die Herzfrequenz wird schon sehr bald stark herabgesetzt, schließlich erfolgen nur noch einige Schläge in der Minute. Häufig stellen sich auch Unregelmäßigkeiten ein. Langsame Schlagfolge wechselt mit schnellen Pulsen, unterbrochen von diastolischen Pausen. Oft antwortet der Ventrikel auf mehrere Vorhofskontraktionen nur mit einer Zusammenziehung. Das Herz ist wenigstens zu Beginn der starken Verlangsamung fast immer prall diastolisch gefüllt.

Bei den sehr hohen Gaben (50 — 100fache Normalgabe) können diastolische Stillstände von längerer Dauer eintreten, aber sowohl spontan als nach künstlicher Reizung erfolgen dazwischen noch viele Stunden lang Kontraktionen. Ferner ist bei den großen Dosen die Amplitude der Herzbewegungen, das Pulsvolum, sehr gering, so daß von einer eigentlichen Zirkulation in vielen Fällen kaum mehr die Rede sein kann.

2) An curarisierten Fröschen.

Wie schon oben erwähnt, ist eine indirekte Wirkung des Tetanus auf die Herzaktion als etwas selbstverständliches anzusehen. Zur genauen Analyse der Strychninwirkung an sich mußte er daher eliminiert werden.

Gibt man zu diesem Zweck ganz kleine Mengen Curare, die für sich selbst keine Herzwirkungen ausüben, so zeigt sich, daß solche leicht curarisierte Frösche sich dem Strychnin gegenüber

im Großen und Ganzen gleich verhalten wie nicht curarisierte; höchstens hat man manchmal den Eindruck, daß der Tetanus die herzverlangsamende Wirkung quantitativ noch steigert. Es sei hier ein kurzes Protokoll über die Einwirkung großer Strychnindosen wiedergegeben, das nach dem eben Gesagten zugleich als Illustration der obigen Angaben über das Verhalten nicht curarisierter Frösche dienen kann.

Versuch II.

10. I. 05. Frosch curarisiert. 49,0 g.

Zeit	Pulsfrequenz pro 1/2 Min.	Bemerkungen
11[20]	21	Curarisierung
11[42]	19	
11[53]		0,035 g Strychn. mur. (100 fache Normalgabe)
11[56]	11	
12	7	Äußerst starke diastol. Überfüllung des Herzens, Vorhöfe schlagen doppelt so häufig als der Ventrikel.
12[7]	3	
12[14]	1	Systole minimal.
12[35]		Vorhöfe schlagen. Bei jeder 3.—4. Vorhofskontraktion zeigt d. Ventrikel eine ganz oberflächliche Zusammenziehung, wobei das Herz wie gerunzelt erscheint.
1[25]	3	Systole etwas besser. Unregelmäßige Aktion.
2[56]	8	Vorhöfe und Ventrikel schlagen wieder regelmäßig nacheinander.
2[57]		Diastol. Pause von 52 Sek.
2[58]	1	
2[59]	9	
3	3	Dann diastol. Pause von 48 Sek.
6[10]		Noch dieselben Perioden.

Entschieden abweichende und deshalb bemerkenswerte Resultate erhielt ich bei großen Dosen Curare (etwa der 100 fachen Menge der lähmenden Dosis), die nach der herrschenden Ansicht auch die Gefäßnervenendigungen lähmen. Applizierte man in diesem Falle die einfache Normalgabe Strychnin, so zeigte sich nicht nur keine Herzverlangsamung sondern konstant eine Beschleunigung. Eine wirklich bedeutende Pulsverlangsamung trat erst nach der 50 — 100 fachen Normalgabe auf, während die 10 fache Normalgabe, die sonst bereits so energisch auf die Herzaktion wirkt, die Schlagzahl nur um weniges verminderte. Als Beleg für diese oft beobachtete Tatsache mögen die folgenden beiden Versuche dienen.

Versuch III.

20. I. 05. Tempor. 35,5 g.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
		1,5 ccm Curare.
2^{39}	37	
3^{7}–3^{10}	39	
3^{12}		0,25 mg Strych.mur. (0,0071 . 35.5 = 0,25 mg = einfache Normalgabe).
3^{18}	36	
3^{23}	34	
3^{25}	47	
3^{31}	46	
3^{37}	44	
3^{49}	49	
3^{55}	45	Herzaktion stets gut und regelmäßig.
4^{2}	48	
4^{45}	48	
5^{6}	45	
6^{37}	48	
6^{39}	48	

Versuch IV.

24. I. 05. Tempor. 37,9 g.

Zeit	Pulsfrequenz pro ½ Min.	Bemerkungen
		2 ccm Curare.
11^{55}	18	
12^{1}	18	
12^{6}		2,6 mg Strychn. mur. (10fache Normalgabe).
12^{11}	16	
12^{15}	26	
12^{19}	20	
12^{36}	16	
12^{48}	13	
12^{55}	13	
3^{15}	18	
3^{20}	17	
4^{7}	18	

Die primäre Beschleunigung, wie sie Versuch IV aufweist, trat nach der 10fachen Normalgabe nicht immer, aber doch häufig auf.

B. Ursachen der beobachteten Veränderungen.

Daß für die beobachteten Veränderungen in der Tat das Strychnin verantwortlich zu machen ist, geht daraus hervor, daß, wie bereits erwähnt, bei Ausschaltung des Tetanus die oben geschilderte, für

Strychninvergiftung charakteristische Herzwirkung auftritt. Der Zustand erhöhter Erregbarkeit und der Lähmung des Rückenmarkes einerseits, und andrerseits der Zustand der Herzaktion unter Einwirkung von Strychnin sind koordinierte Erscheinungen, bedingen sich aber nicht gegenseitig. Die Behauptung Verworns (l. c.), daß die Rückenmarkslähmung bei Strychninapplikation eine Folge der Herzlähmung sei, ist völlig unhaltbar. Die Annahme eines solchen kausalen Zusammenhanges läßt sich leicht widerlegen, wie der folgende Versuch zeigt, in welchem die Rückenmarkslähmung eintritt, während das Herz noch fortschlägt.

Versuch V.

Datum: 12. XII. 04. Temporaria.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
11^{6}—11^{12}	53—55	
11^{18}		0,004 g Strychn. mur.
11^{20}		Tetanus.
11^{26}	26	Nur noch Zuckungen, kein eigentlicher Tetanus mehr.
11^{46}	19	
11^{49}	20	
12^{35}	15	Nur noch ganz vereinzelte minimale Zuckungen.
1^{6}	14	Vollständige Lähmung. Herzschläge nur wenig schwächer als in der Norm.
1^{7}	10	
1^{10}	15	
3^{15}	18	
3^{20}	16	
4^{27}	19	
4^{31}	18	

Der Anschauung Verworns wurde übrigens auch von Biberfeld[1]) bereits entgegengetreten; seine Methode erscheint uns jedoch komplizierter und weniger stichhaltig als der vorliegende, höchst einfache Versuch.

Auf der Suche nach den Angriffspunkten des Strychnins — gerade was die Zirkulation anbetrifft — sind von den früheren Autoren bereits fast sämtliche Möglichkeiten erörtert worden. Fast könnte man sagen, so viel Köpfe, so viel Meinungen. Man dachte daran, daß die typische Verlangsamung der Herzaktion auf eine Blutstauung im Herzen zurückzuführen sei, welche letztere als eine Folge hochgradiger Kontraktion der Gefäße aufgefaßt werden müsse. Richter (l. c.), der diesen Standpunkt vertritt, berichtet, er habe das Lumen der kleinen Gefäße nach Strychninapplikation oft ganz ver-

1) Bieberfeld, Pflüg. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 83. 1901. S. 397.

schwinden sehen. Auch Maurel[3]) konstatierte nach Gaben von $^{1}/_{10}$—$^{1}/_{100}$ mg langanhaltende Zusammenziehung der Gefäße der Schwimmhaut, nach größeren Dosen jedoch ($^{1}/_{2}$—1 mg) sah er bereits nach 5 Minuten bedeutende Gefäßerweiterung auftreten. Der erhöhte Widerstand im Kreislauf infolge Gefäßverengerung kann also nicht als Grund für die Herzverlangsamung gelten, weil letztere erst nach Strychningaben eintritt, die die Gefäße erweitern. Auch ist die diastolische Überfüllung des Froschherzens, wie man sie nach Injektion von Strychnin häufig beobachtet, keineswegs selbst bei ausgesprochener Herabsetzung der Pulszahl immer vorhanden. Als letztes und sicherstes Argument gegen diese „Gefäßtheorie" ist noch anzuführen, daß die Verminderung der Pulsfrequenz ebenso sicher eintritt am isolierten Herzen, wie am Herzen in situ (s. weiter unten). Aus dem zuletzt angeführten Grunde kann eine centrale Vaguswirkung, wie sie S. Mayer (l. c.) annimmt, ebenfalls nicht als Ursache der Verlangsamung angesehen werden. Auf den ersten Blick dagegen erscheint es einleuchtend, daß die Vagusendigungen im Herzen vom Strychnin erregt werden (Heinemann) (l. c.). Da jedoch Atropin, wie wir in vielen Versuchen feststellten, weder den diastolischen Strychninstillstand aufzuheben, noch eine Pulsverlangsamung zu verhüten vermag, so dürfte eine erregende Wirkung auf die Hemmungsvorrichtungen auszuschließen sein. Auf die Erklärungsversuche Löwits (l. c.) kann nicht eingegangen werden, da er von ganz anderen Voraussetzungen ausgeht, Hemmungszentren leugnet usw. Die von ihm mitgeteilte Tatsache, daß große Strychningaben den Muskarinstillstand aufheben, konnte Lahousse (l. c.) nicht bestätigen.

Aus allem Gesagten geht hervor, daß das Strychnin auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens selbst wirken muß, es fragt sich nur ob auf die Ganglien, den Herzmuskel oder auf beide. Brunton und Cash (l. c.) behaupten, das Strychnin errege die ganglösen Elemente, während Steiner (l. c.) sowohl wie Lahousse (l. c.) für eine Lähmung derselben eintreten, mit dem Unterschiede allerdings, daß Steiner sie auf die Sinusganglien beschränkt wissen will, während sie sich nach Ansicht von Lahousse auf alle intrakardialen Zentren erstreckt. Der Herzmuskel wurde bisher noch nicht als Angriffspunkt unseres Giftes angesehen.

Um den Zustand des muskulomotorischen Apparates bei Einwirkung von Strychnin näher kennen zu lernen, wurden die folgenden Versuche ausgeführt.

1) Maurel, Compt. rend. de l. soc. de biol. 1902.

C. Versuche am Williamschen[1]) Apparat.

Als Nährflüssigkeit diente die von Albanese[2]) angeg Gummi-NaCl-Lösung. Beim Präparieren des Herzens fand i für die Integrität des Rhythmus sehr förderlich, wenn man wie gewöhnlich an der Sinusgrenze, sondern peripher davon säm Venen einzeln unterbindet. Die Venenmündungen, die Urspr stätten der rhythmischen Herzaktion, bleiben auf diese intakt.

Läßt man nun statt der normalen Flüssigkeit Strychnin-Gı lösung das Herz passieren, so machen sich von einer bestir Konzentration an Veränderungen am Herzen bemerkbar, di am bloßgelegten Froschherzen beobachteten entsprechen. Gı lösungen mit 0,002- 0,005 % Strychnin stellen die unterste G wirksamer Lösungen dar. Im Vordergrunde des Bildes steht hier die Pulsverlangsamung (s. Versuch VI); eine Beschleun wurde selbst bei den schwächsten Konzentrationen nie beoba Das Pulsvolum vergrößert sich meist, kann aber auch verr sein. Häufig — besonders bei höherprozentigen Lösungen — we diastolische Pausen mit rhythmisch schlagenden Perioden.

Versuch VI.

18. I. 05. Temporariaherz.

Zeit	Pulsfrequenz pro Minute		Pulsvolum	Bemerkungen
12 h	21	21	1,5	Gummi-NaCl-Lösung (Albanese)
12[10]	21	22	1,5	
12[20]	21	20	1,7	
12[23]				0,005 proz. Strychnin-Gummilösung
12[24]				Es laufen peristalische Wellen über das
12[26]	8	9	4,0	
12[34]	9	8	4,0	
12[35]				Normale Gummilösung
12[36]	18	18	2,1	
12[38]	18	18	2,0	

In manchen Versuchen fiel auf, daß die Gesamtarbeit des H in der Zeiteinheit während der Strychninwirkung größer w während des Durchfließens normaler Flüssigkeit. Es wurd diese Verhältnisse geachtet, eine Konstanz konnte aber nach Richtung hin nicht ermittelt werden.

1) Mac William, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. XIII. S. 1.
2) Albanese, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. XXXII. S. 297.

Bei einer Gummilösung aus 0,01 % Strychnin etwa — manchıal schon bei schwächerer Konzentration, bei stärkerer stets — itt dauernder **diastolischer Stillstand des Herzens** ein. er Herzmuskel bleibt dabei noch lange für Berührung und elekische Reize erregbar, gleichgültig ob die Reize am Sinus, den Vorıfen oder dem Ventrikel appliziert werden. Nur zweimal — bei r Durchströmung mit einer sehr hochprozentigen Lösung (0,1 % rychnin) blieb der Muskel absolut unerregbar. Bereits aus diesen funden muß man schließen, daß das Strychnin die nervösen Elente des Herzens beeinflußt und erst viel später den Muskel an-

Fig 2.



Gummilösung ist mit 0,005 % Strychn. mur. versetzt.

Fig. 1.



Durchströmung des Herzens mit Albanesescher Gummilösung.

(Von rechts nach links zu lesen.)

Fig. 4.



ı Strychnin-Gummilösung wird mit einer Gummilösung vertauscht, der Campher (1:2000) zugesetzt ist.

Fig. 3.



Fortsetzung von Fig. 2. 2 Minuten später.

eift. Dieser Schluß erscheint um so berechtigter, als der diastolische rychninstillstand des Herzens mittelst Kampher-Gummilösung :20 000) aufgehoben werden kann (s. die Kurven Fig. 1—4).

Kampher aber erregt mindestens in erster Linie die motorischen rvösen Apparate, da er auch, worauf noch neuerdings Böhme [1]) ıfmerksam macht, das durch Chloralhydrat infolge der Herznarkose m Stillstand gelangte Herz wieder zum Schlagen bringt.

Bei der Applikation des Strychnins auf die **Außenfläche** ıs **Herzens** kommt offenbar alles darauf an, ob das Gift weit nug eingedrungen ist. Ganz hochprozentige Lösungen blieben ters ohne jede Wirkung, während viel schwächere ganz analog ie innerlich applizierte wirken konnten. Erwähnenswert ist, daß ch eingetretener Wirkung eine Wiederherstellung durch Normalsung **nicht** erzielt werden konnte im Gegensatz zu den Erscheiıngen bei der innerlichen Durchspülung.

1) Böhme, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. 1905. Bd. 52. S. 346.

Versuche am Säugetier.

Es galt nun noch zu untersuchen, ob das Strychnin auch auf das Warmblüterherz zu wirken vermag; es wurde zu diesem Zwecke eine Reihe von Experimenten an Kaninchen angestellt. Da das Säugetierherz so sehr viel empfindlicher als das Froschherz ist, so war es zur Erhaltung möglichst reiner Resultate für unseren Fall besonders notwendig, nur unter bestimmten Vorbedingungen zu arbeiten. Auf dreierlei war zu achten. Eine Wirkung auf die Gefäße mußte ausgeschlossen werden, es durfte kein Tetanus eintreten und das Tier mußte bewußlos sein, damit das Herz den psychischen Einflüssen entzogen war. Diese Forderungen lassen sich erfüllen, ohne daß die Herzaktion in nennenswertem Grade beeinträchtigt wird.

a) Wie verhält sich das isolierte Kaninchenherz?

Um das Herz isoliert zu erhalten, wurde ein künstlicher Kreislauf nach der von Esslemont[1]) modifizierten Bock'schen[2]) Methode geschaffen. Es wurde also eine Verbindung zwischen der einen V. jugularis externa mit der Carotis communis der anderen Seite hergestellt, und sämtliche übrigen nach der Peripherie gehenden arteriellen Hauptstämme wurden unterbunden. Diese Methode hat den Vorteil, daß das Herz mit der Lunge in Verbindung bleibt und das zirkulierende Blut in der gewöhnlichen Weise gelüftet wird, und daß ferner eine sichere Messung der Herztätigkeit möglich ist, während das nach dem Langendorff'schen Verfahren ausgeschlossen ist. Der vielleicht erhobene Einwand, daß auf diese Weise das Lungengefäßgebiet erhalten bleibt, besteht zu Unrecht, denn die Lungengefäße sind an sich schon sehr wenig reaktionsfähig und dann vor allem ist die Verbindung der Gefäße mit dem vasomotorischen Zentrum aufgehoben.

Tetanus kann nicht eintreten, da das Gift keine Gelegenheit hat, zu den nervösen Zentralorganen zu gelangen.

Zur Betäubung wurde Urethan verwandt, das einen festen Schlaf herbeiführt und, was für uns sehr wichtig ist, die Herztätigkeit nicht beeinflußt (Schmiedeberg[3])).

Wie die beiden folgenden Protokollauszüge, die den am Kymographion gewonnenen Kurven entnommen sind, zeigen, tritt eine erhebliche Wirkung des Strychnins erst nach recht großen Dosen

1) Esslemont, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46. S. 197. 1901.
2) Bock, = = = = = = Bd. 41. S. 158. 1898.
3) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 20. S. 203. 1887.

auf. Auch hier ist wie beim Frosch von einem Erregungsstadium nichts zu bemerken, die Herzaktion verlangsamt sich und wird zunehmend schwächer, wie der sinkende Blutdruck beweist. Die Pulsverlangsamung wird von Atropin nicht wesentlich beeinflußt.

Versuch VII.

25. I. 05. Kaninchen, 3100 g. $5^1/_2$ g Urethan mit der Schlundsonde.

Zeit	Pulszahl in 10 Sek.	Blutdruck	Bemerkungen
1^{41}	18	145	
1^{44}	17	145	Injekt. von 0,001 g Strychn. mur.
1^{47}	16	141	
1^{48}	16	141	
1^{51}	15	137	Injekt. v. 0,005 g Strychn. mur.
1^{53}	14	128	
1^{57}	13	123	
2	13	114	Injekt. v. 0,005 g Strychn. mur.
2^{4}	13	115	
2^{7}	9	78	
2^{8}	5	62	
2^{9}	2		
2^{10}			diastol. Herzstillstand.

Versuch VIII.

11. II. 05. Kaninchen, 1850 g. 6 g Urethan mit der Schlundsonde.

Zeit	Pulszahl in 10 Sek.	Blutdruck	Bemerkungen
12^{35}	8	66	Injekt. v. 0,005 g Atropin. sulf.
12^{38}	9	62	
12^{40}	$8^1/_2$	48	
12^{50}	$13^1/_2$	64	
12^{56}	12	60	
1^{4}	12	53	Injekt. v. 0,010 g Strychn. mur.
1^{7}	9	63	
1^{11}	4	40	
1^{15}	4	39	
1^{17}			Injekt. v. 0,010 g Strychn. mur.
1^{19}			
1^{20}	5	41	
1^{22}	1		diastol. Herzstillstand

Eine zweite Versuchsanordnung am intakten Tier, die die Resultate der Untersuchungen am isolierten Herzen kontrollieren sollte, ergab nicht ganz so eindeutige Befunde.

b) Versuche am intakten Tier.

Dem Tier wurde längere Zeit vor Beginn des Exper Chloralhydrat innerlich gegeben, sodaß es eben betäubt wa in ruhiger Narkose verharrte. Vor der Strychninapplikation dann noch ganz allmählich so lange Chloral intravenös eing bis der gesunkene Blutdruck sich auf gleicher, sehr niedriger hielt. Da das Herz ganz regelmäßig dabei weiterschlug, so d wir voraussetzen, daß in diesem Stadium das Chloral im w lichen nur seinen lähmenden d. h. erweiternden Einfluß auf d fäße ausgeübt habe.

Der Tetanus wurde durch Injektionen von Curare ausgesc die von Zeit zu Zeit immer erneuert werden mußten, da da sehr schnell ausgeschieden wird.

Der Blutdruck wurde in einer Carotis gemessen.

Die folgenden Angaben sind wieder den direkt aufgeschri Kurven entlehnt.

Versuch IX.

27. II. 05. Kaninchen 2100 g. 0,7 g Chloral. hydr. innerl

Zeit	Pulszahl in 5 Sek.	Blutdruck	Bemerkungen
11^{25}	23	118	
11^{30}—11^{55}			Curare intravenös. Einleiten der künstl. Res
12	25	112	
12—12^{17}			1,0 g Chloralhydr. intravenös.
12^{18}	21	66	Auf Reizung beider Vagi (Rollenabstand 8 cm des Blutdrucks, diastol. Herzstillstand.
12^{19}	18	56	Durchschneiden der Vagi.
12^{23}	19	45	0,006 g Atrop. sulf.
12^{28}	20½	62	
12^{35}	19	57	
12^{37}	17½	52	0,001 g Strychn. mur.
12^{41}	19	46	
12^{42}	19	48	0,001 g Strychn. mur.
12^{46}	20	54	Das bis dahin ganz regelm. schlag. Herz wird u
12^{50}	10	45	
12^{55}	8	44	0,001 g Strychn. mur.
1^{9}	19	33	
1^{10}	9	40	0,005 g Strychn. mur. — Ganz leichte Zucku Curare.
1^{20}	12	30	Herz wieder regelmäßig.
1^{24}	13	25	0,010 g Strychn. mur.
1^{27}	8	18	
1^{30}			diastol. Herzstillstand.

In diesem Versuch ist von Interesse, daß der Blutdru Verabreichung von Strychnin nicht steigt, daß also die blut

steigernde Eigenschaft unseres Alkaloids rein an die Gefäße gebunden ist. Bei größeren Dosen Strychnin wird das Herz wie auch am isolierten Präparat immer schwächer; die Pulsverlangsamung tritt aber nicht so deutlich zu Tage, wird zum mindesten öfters von Remissionen unterbrochen.

Analog den Schlußfolgerungen beim Kaltblüter berechtigen uns die mitgeteilten Beobachtungen beim Kaninchen wohl zu der Annahme, daß auch im Warmblüterherz die nervösen Zentren durch Strychnin gelähmt werden, aber erst nach viel größeren Gaben als sie zur Hervorrufung des Tetanus und allgemeiner zentraler Lähmung erforderlich sind.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit seien zum Schluß kurz zusammengefaßt:

1. Das Strychnin übt in großen Dosen auf das Froschherz eine lähmende Wirkung aus, wobei die Pulsverlangsamung das Hauptsymptom darstellt.

2. Nach sehr hohen Dosen von Strychnin können auch diastolische Stillstände des Herzens eintreten, doch stehen diese Herzlähmungen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der allgemeinen zentralen Lähmung bei Strychninvergiftung.

3. Der Angriffspunkt des Strychnins im Herzen ist der muskulomotorische Apparat, insbesondere die nervösen Zentren.

4. Kampher vermag den Strychnin-Herzstillstand aufzuheben.

5. In ähnlicher Weise wie auf das Froschherz wirkt das Strychnin auf das Herz von Kaninchen.

V.

us der medizinischen Klinik zu Straßburg. (Prof. Dr. v. Krehl.)

ber Albumosurie, nebst Bemerkungen über das Vorkommen von Albumosen im Blut.

Von

Dr. P. Morawitz und Dr. R. Dietschy
Assistent Volontär
der Klinik.

Das Auftreten nicht koagulabler eiweißähnlicher Substanzen im larn bei fieberhaften Zuständen ist durch die Untersuchungen zahleicher Autoren als sichergestellt anzusehen. Diese biuretgebenden örper sind früher allgemein als Peptone aufgefaßt worden. Erst ühne (1) zeigte, daß die bei der sogen. Peptonurie auftretenden ubstanzen keineswegs einheitlich sind und jedenfalls zum größten eil zu den durch Ammonsulfat aussalzbaren Albumosen gehören. chtes Pepton im Sinne Kühnes (1) ist, wenige Beobachtungen usgenommen (2), im Harn nicht gefunden worden.

Bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens und der Bedeutung er Albumosurie in fieberhaften Zuständen herrscht noch jetzt zwichen den einzelnen Autoren eine ziemlich große Meinungsverschieenheit, die sich wohl, wie schon Stadelmann (3) betont, auf ie recht verschiedenen und zuweilen nicht ganz einwandsfreien lethoden der Untersucher zurückführen lassen.

Die beiden bekanntesten, am häufigsten angewandten Methoden ind die von Hofmeister (4) nnd Devoto (5). Nach der Hofneister'schen Phosphorwoolframsäure- oder Tanninfällungsmethode ind die meisten älteren Untersuchungen angestellt worden; doch ab diese Methode keine sichere Unterscheidung zwischen Albunosen und Peptonen im Sinne Kühne's. Dementsprechend ist uch immer nur von einer Peptonurie die Rede.

Als Hauptresultat der nach diesen Methoden ausgeführten Unterochungen, unter denen besonders die von Maixner (6), Poehl (7),

v. Jaksch (8), Stadelmann (3) und Fischel (9) zu erwähn sind, ergiebt sich, daß Albumosen resp. Peptone besonders bei d Krankheiten im Urin sich finden, die mit einem eitrigen Zerfall (Gewebes einhergehen. Daneben ist Albumosurie freilich auch ni(selten bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten, ja auch Fällen von Carcinom und interstitieller Hepatitis beobachtet word(v. Jaksch (8) nimmt neben der pyogenen Albumosurie noch d Vorkommen einer Albumosurie hämatogenen Ursprungs an, die in Fällen von schwerer Anämie, Skorbut usw. beobachten konn Doch sind die Resultate der Autoren über die nicht pyogen Albumosurien nicht einheitlich, und Brieger (10) möchte dal als einzig sichergestellt die Existenz der pyogenen Albumosurie l trachten.

Nach einer von Salkowski (11) angegebenen Modifikati des Hofmeister'schen Verfahrens haben Senator (12) u Leick (13) die älteren Angaben einer Nachprüfung unterzog(Sie kommen im wesentlichen zu ähnlichen Resultaten wie (früheren Untersucher. Mit einer gewissen Regelmäßigkeit war Albumosen nur bei Krankheiten zu finden, die mit Eiterungen od ähnlichen Prozessen einhergingen. Auffallend sind die positiv Resultate Leick's bei Lebercirrhose.

Auch v. Aldor (14) und Finigan (15), die nach einer v dem ersteren angegebenen Methode arbeiten, finden in Überei stimmung mit den früheren Untersuchern, daß Albumosen keineswe immer bei fieberhaften Zuständen in nachweisbarer Menge im U sich finden. Am häufigsten können sie bei Pneumonie und Gelen rheumatismus — bei letzterem freilich nicht konstant — nac gewiesen werden.

Finigan teilt die Albumosurien, indem er seine Resultate u die früherer Untersucher zusammenfaßt, in folgende Gruppen ei

I. Enterogene oder alimentäre Form (durch Läsionen des Dar traktus).

II. Hämatogene (histiogene) Albumosurie (durch Zellzerfall)
   a) bei fieberhaften Erkrankungen;
   b) bei Infektionen und Intoxikationen mit und ohne Fieb(
   c) im Puerperium (Rückbildung des Uterus).

III. Psychosenalbumosurie.

IV. Nephrogene Albumosurie.

In dieser Zusammenstellung kommen aber die zahlreichen Dif renzen der einzelnen Autoren nicht zum Ausdruck. Hierüber gibt d

von Stadelmann (3) aufgestellte Tabelle, welche die Ergebnisse von Maixner (6), Pacanowski (16), v. Jaksch (8) und Brieger (10) mit einander vergleicht, bessere Auskunft. Alle diese Autoren haben nach der Hofmeister'schen Methode gearbeitet; aber eine gewisse Übereinstimmung scheint allein für Pneumonie und schwerere Fälle von Polyarthritis und Lungentuberkulose erzielt worden zu sein; doch auch hier finden sich neben positiven immer auch negative Resultate. Die Meinungen über das Zusammentreffen von Albumosurie und Carcinom oder Lebercirrhose sind dagegen sehr verschieden.

Gegen die bisher besprochenen Methoden läßt sich der Einwand erheben, daß nicht immer die Entstehung von Albumosen aus Eiweiß besonders bei dem Verfahren der Enteiweißung, ausgeschlossen ist. Um diesen störenden Einfluß zu umgehen, untersuchten Krehl und Matthes (17) nur Urine, die nach den gebräuchlichen Proben als eiweißfrei angesehen werden konnten. Etwa vorhandenes Mucin oder Nukleoalbumin wurde durch Essigsäure vorsichtig ausgefällt und abfiltriert. Krehl und Matthes kommen nun in größeren Versuchsreihen ebenso wie auch ihr Schüler Schultess (18) zu dem überraschenden Resultat, daß bei 90% fiebernder Kranker Albumosen im Urin ausgeschieden werden, die als Deuteroalbumosen charakterisiert werden konnten. Fieberlose Kranke zeigten dagegen in 77% keine Albumosurie. Nur Magenkranke und solche Patienten, bei denen durch Antipyretica die Temperatur künstlich herabgesetzt war, zeigten zuweilen auch im fieberfreien Zustande Albumosen im Urin. Zum Nachweis der Albumosen wurde der eiweißfreie, resp. durch Essigsänre von „Nukleoalbumin" befreite Urin mit dem 6fachen Volumen Alkohol gefällt, und der entstandene Niederschlag nach 12—24 Stunden mit warmem Wasser extrahiert. Mit dem Filtrat wurde dann die Biuretprobe angestellt.

Der Zusammenhang zwischen Fieber und Albumosurie scheint aus diesen Untersuchungen evident hervorzugehen; er wird weiterhin noch dadurch bestätigt, daß es häufig gelingt, mit hydrierten Eiweißkörpern verschiedener Provenienz Fieber zu erzeugen.

Krehl und Matthes (17) glauben durch ihre Befunde den Beweis der Existenz einer „febrilen Albumosurie" erbracht zu haben. Sie wollen zwar nicht mit Sicherheit behaupten, daß die im Urin ausgeschiedenen Albumosen als direkte Ursache des Fiebers anzusehen sind, meinen aber doch, daß ein ursächlicher Zusammenhang beider Erscheinungen bestehen könne. Diesen Zusammenhang suchen sie in einem qualitativ veränderten Eiweißabbau im Fieber, indem

sie annehmen, daß im fieberhaften Zustande das Eiweiß — wenigstens zum Teil — hydrolytisch gespalten und nicht in normaler Weise abgebaut wird. Niemals wird Albumosurie bei künstlicher Wärmestauung oder nach Wärmestich gefunden; das Auftreten von Albumosen ist somit keineswegs eine Folge der Temperatursteigerung, sondern beruht auf dem Chemismus der Eiweißspaltung, der im Fieber anders verläuft als bei künstlichen Hyperthermieen.

Die Lehre von der febrilen Albumosurie steht mit den Resultaten der Arbeiten früherer Untersucher nur zum Teil in Einklang. Bei vielen, mit hohem Fieber verlaufenden Infektionskrankheiten, so z. B. bei Typhus, Miliartuberkulose, Scharlach und anderen Krankheiten war das Resultat der Untersuchung auf Albumosen mindestens in der Hälfte der Fälle früher negativ gewesen. Auch bei der Pneumonie entsprechen die von Schultess (18) gewonnenen Resultate nicht denen früherer Untersucher; so findet v. Jaksch Albumosen erst bei beginnender Lösung der Pneumonie, Schultess dagegen besonders auf der Höhe der Krankheit.

Die späteren Untersuchungen, besonders die Arbeiten von Sommerfeld (19) und Finigan (15) lassen ebenfalls keinen deutlichen Zusammenhang zwischen Albumosurie und Fieber erkennen, und Klemperer (20) sprach sich vor nicht langer Zeit gegen die Hypothese der Fiebererregung durch Albumosen aus.

Alle diese Einwände gegen die Lehre von der febrilen Albumosurie ließen es wünschenswert erscheinen, die Frage nochmals zu untersuchen. Es war das um so notwendiger, als auch die Hypothese des qualitativ veränderten Eiweißabbaues im Fieber wieder sehr zweifelhaft erscheinen muß, da sich aus den zahlreichen Arbeiten über Autolyse aus neuerer Zeit mit großer Wahrscheinlichkeit ergiebt, daß der Eiweißabbau schon normalerweise auf dem Wege der Hydrolyse vor sich geht, und daher kein zwingender Grund vorliegt, das Auftreten von Albumosen im Urin von einem qualitativ veränderten Eiweißabbau herzuleiten.

Auf Vorschlag der Herren Prof. Hofmeister und Prof. Krehl haben wir es daher unternommen, an einem größeren Material fiebernder Kranker die Erfahrungen früherer Autoren nachzuprüfen, um womöglich den Grund der mannigfachen Widersprüche zu finden. Es war von vornherein klar, daß die Hauptursache der Differenzen wahrscheinlich in den verschiedenen von den einzelnen Autoren benutzten Methoden zu suchen sei. Wir wandten daher, dem Vorschlage von Herrn Prof. Hofmeister folgend, ein Verfahren an, das eine vollständige Enteiweißung garantierte und zugleich die

Sicherheit bot, daß keine Albumosen aus Eiweiß abgespalten wurden. Da prinzipiell enteiweißt wurde, konnten auch eiweißhaltige Urine verwendet werden.

500 ccm Urin werden unter Toluol gesammelt und möglichst frisch verarbeitet. Der Urin wird mit saurem phosphorsaurem Kali schwach angesäuert und mit dem doppelten Volumen 96%igen Alkohols im Wasserbasse 5—6 Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei die Temperatur im Innern des Kolbens nicht über 80—90° steigen darf. Das Wasserbad darf nicht bis zum Sieden erhitzt werden. Nach dem Erkalten wird filtriert, das klare Filtrat auf dem Sandbade bei 50—60° abgedampft, bis der Alkohol vertrieben ist. Man engt zweckmäßig auf ca. 300 ccm ein. Der Urin wird dann mit Zinksulfat in Substanz gesättigt. Der Flüssigkeit wird nach der Angabe von Zuntz (21) etwas verdünnte Schwefelräure (2 cm^3 auf 100 ccm Urin) zugesetzt, und die Lösung des Zinksulfates durch gelindet Erwärmen befördert. Es wird dann filtriert, der Niederschlag zur Entfernung des Urobilins 24 Stunden mit wasserfreiem Alkohol, der nach Bedarf mehrmals gewechselt wird, extrahiert. Mit dem Wasserextrakt des Niederschlages wird dann die Biuretreaktion angestellt.

Zahlreiche Kontrollversuche wurden zur Prüfung der Zuverlässigkeit und Schärfe der Methode angestellt. Es ergiebt sich dabei, daß die Art der Enteiweißung jedenfalls nicht Gelegenheit zum Entstehen vom Albumosen durch hydrolytische Spaltung von Eiweiß gibt; denn mehrere Urine von Nephritikern wurden mit negativem Resultat auf Albumosen untersucht. Daß die Enteiweißung nach der beschriebenen Methode vollständig ist, beweisen ebenfalls die Untersuchungen dieser Nephritisurine sowie auch die später zu erwähnenden Resultate der Untersuchung des Blutes.

Bei der Methode der Alkoholkoagulation erleidet man aber auch andererseits keine erheblichen Verluste an Albumosen. Denn Wasserextrakte des Alkoholkoagulum geben, selbst wenn Albumosen im Harn vorhanden sind, niemals Biuretreaktion. Daß bei dieser Methode theoretisch die Möglichkeit eines Verlustes von Albumosen besteht, kann nicht ganz in Abrede gestellt werden, da nach Pick (22) nicht alle Albumosen in 60—70% Alkohol löslich sind. Da wir jedoch aus dem Koapulum niemals biuretgebende Substanzen extrahieren konnten, spielt dieser Einwand praktisch wohl kaum eine Rolle.

Mit Hilfe der beschriebenen Methode gelingt es, sekundäre Albumosen im Urin in einer Verdünnung von 1:5000—1:10000 nachzuweisen, wenn man von 500 cm^3 Urin ausgeht. Für Wittepepton sind die Grenzen ungefähr dieselben. Die Methode kann also für die hier verfolgten Zwecke als hinreichend genau angesehen werden,

da natürlich nur der Nachweis einer irgend erheblicheren Menge von Albumosen von klinischem Interesse sein kann.

Ein Nachteil der Methode ist ihre lange Dauer und ihre Kostspieligkeit. Da es sich aber nicht darum handelte, ein für die Praxis brauchbares Verfahren auszuarbeiten, sondern die Lehre von der febrilen Albumosurie mit einer möglichst fehlerfreien Methode nachzuprüfen, konnten diese Punkte nicht in Betracht kommen.

Untersucht wurden die Urine von 82 fiebernden Kranken mit 116 Einzeluntersuchungen, sowie ferner 11 Harne von fieberfreien Patienten (s. Tabelle).

Albumosen fanden wir nur bei fieberhaften Krankkeiten und auch da nur in 37,5 % der Fälle, während Schultess (18) fast nie im Fieber Albumosurie vermißte und in 90 % positive Resultate verzeichnete.

Am konstantesten, wenn auch freilich nicht ausnahmslos, fanden wir Albumosurie in Fällen von krupöser Lungenentzündung. Sehr deutlich scheint der Fall No. 24 die Abhängigkeit der Albumosurie von den lokalen Prozessen in den Lungen zu illustrieren: nicht schon vom Beginn des fieberhaften Zustandes an, sondern erst in der Zeit zwischen dem 4. und 5. Krankheitstag konnten zum ersten Mal Albumosen in geringer Menge im Urin gefunden werden. Von da an nahm ihre Menge zu, um erst am 3. Tage nach der Krise zu verschwinden. Hier erscheint wohl die Annahme vollauf berechtigt, daß die Albumosurie von den lokalen Prozessen in den Lungenalveolen abhängig ist, nicht aber von dem fieberhaften Zustande als solchem. Der zweite, seit längerer Zeit beobachtete Pneumoniker (No. 20) gibt deswegen über diese Verhältnisse keinen näheren Aufschluß, weil er erst am 4. Tage der Erkrankung in die Klinik aufgenommen wurde und sich später bei ihm ein postpneumonisches Empyem entwickelte. Dagegen zeigt auch der Fall No. 22 ein Fehlen der Albumosurie im Beginn der Lungenentzündung. Bei No. 21 konnten im Urin niemals Albumosen nachgewiesen werden. Über die Ursachen dieser Differenzen kann man nur Vermutungen aufstellen.

Die zahlreichen negativen neben den spärlichen positiven Untersuchungsbefunden bei Abdominaltyphus scheinen auch eher gegen als für die febrile Albumosurie zu sprechen. Die positiven Resultate kann man sehr wohl, wie es auch früher geschehen ist, auf eine Resorption zerfallenen Zellmaterials beziehen.

Auffallend gegenüber den Veröffentlichungen früherer Untersucher sind die meist negativen Resultate bei akutem Gelenk-

rheumatismus. Sie erklären sich vielleicht daraus, daß uns nur leichte Fälle zur Verfügung standen.

Am schönsten scheinen neben den Befunden bei Pneumonie die Fälle von Typhusempyem, Pyelonephritis und Lungengangrän für die Annahme einer pyogenen Albumosurie zu sprechen, während bei Scharlach, Diphtherie und anderen mit hohem Fieber einhergehenden Infektionskrankheiten Albumosurie fehlt, selbst wenn auch eine deutlich nachweisbare Schädigung des Nierenfilters vorliegt.

Wie ist nun diese große Differenz zwischen unseren Ergebnissen und denen von Schultess zu erklären? Daß bei unserer Methode wegen ihrer Umständlichkeit und langen Dauer leichter geringe Mengen von Albumosen verloren gehen könnten, ist zuzugeben, obschon, wie oben gezeigt wurde, der Nachweis in einer Verdünnung von 1:5000 bis 1:10000 gelingt, da die Menge des Ausgangsmaterials fast das 20 fache der von Schultess benutzten beträgt. Man dürfte also wenigstens im Großen und Ganzen übereinstimmende Befunde erwarten.

Wir glauben, daß der Grund dieser Widersprüche in der von Schultess angewandten Methodik zu suchen ist. Nach Erscheinen der Schultess'schen Arbeit ist nämlich von Mörner (23) und Ott (24) nachgewiesen worden, daß in jedem normalen Urin, auch wenn die gewöhnlichen Eiweißproben negativ ausfallen, doch ein Eiweißkörper vorhanden ist, über dessen Natur man freilich noch nicht ganz einig ist. Mörner, der sich um diese Frage die größten Verdienste erworben hat, sieht ihn als Serumalbumin an. Dieser Eiweißkörper wird im Urin, der durch Essigsäure angesäuert ist, durch gewisse organische Säuren, die unter normalen und pathologischen Verhältnissen ebenfalls durch die Nieren ausgeschieden werden, gefällt. Es kommen dabei neben der Chondroitinschwefelsäure hauptsächlich Nukleïn- und in pathologischen Harnen Taurocholsäure in Betracht. Die Ausfällung des Eiweißes wird durch Schütteln des angesäuerten Urins mit Chloroform erheblich ausgiebiger gemacht und beschleunigt.

Nach Ott tritt die Trübung nach Essigsäurezusatz nicht imme deutlich hervor, ja in den meisten Fällen ist sie zweifelhaft. Mi der Almen'schen Tanninlösung gaben aber alle untersuchten Urin einen mehr oder weniger deutlichen Niederschlag.

Dieser Einweißkörper, der durch die 6 fache Menge absolute Alkohols wohl aus dem Urin gefällt, nach 12—24 Stunden siche aber noch nicht völlig koaguliert wird, dürfte u. E. für die positive Resultate von Schultess verantwortlich gemacht werden. Diese

Ekrlärungsmöglichkeit könnten mehrere Einwände entgegengestellt werden; erstens gibt nämlich Schultess (18) ausdrücklich an, daß der Urin stets, auch vor Anstellen der Biuretprobe, auf das durch Essigsäure fällbare „Nukleoalbumin" geprüft wurde. Nach Mörner (23) und Ott (24) ist aber die Fällung durch einfachen Zusatz von Essigsäure oft schwer zu erzielen, und wir haben uns mehrfach überzeugt, daß die Trübung erst nach einigem Schütteln oder längerem Stehen auftritt. Auch dürfte eine quantitative Fällung des Harneiweißes durch einfachen Zusatz von Essigsäure nicht immer möglich sein, wie aus den Angaben von Mörner hervorgeht.

Wichtiger ist der zweite Einwand, den man gegen den oben gegebenen Erklärungsversuch der Befunde von Schultess anführen kann. Es ist nämlich sehr auffallend, daß der Nachweis biuretbildender Substanzen Schultess nicht in jedem Urin, sondern nur in dem Fiebernder gelungen ist. Das ließe sich aber durch Beobachtungen von Ott (24) und Sommerfeld (19) erklären; beide geben an, daß bei vielen fieberhaften Zuständen, unter anderen bei Typhus, Polyarthritis, fiebernden Phthisen, Ikterus etc. eine Vermehrung des im Harn ausgeschiedenen Nukleoalbumins eintritt. In diesen Fällen ist die vermehrte Ausscheidung von Nukleoalbumin, wie auch Mörner angiebt, ein Vorläufer der Albuminurie und überdauert sie oft auch noch mehrere Tage. Eine hierher gehörende Beobachtung konnten wir in einem Fall von Diphtherie (No. 59) erheben: am ersten Untersuchungstage war nach den gebräuchlichen Methoden Eiweiß nicht nachzuweisen. Auch Zusatz von Essigsäure gab zunächst keine Trübung; erst nach mehreren Minuten entstand im Reagenzglase ein leichter Schleier. Der Albumosennachweis fiel nach Schultess positiv, nach der von uns benutzten Methode negativ aus. Am folgenden Tage enthielt der Urin schon Eiweiß in deutlich nachweisbarer Menge. Die Albumose war nach Schultess auch noch nach sorgfältiger Entfernung des „Nukleoalbumins" nachweisbar, was man eben dadurch erklären kann, daß eine quantitative Ausscheidung dieses Eiweißkörpers durch Esssigsäure nicht stattfindet.

Wir versuchten, den von uns vermuteten Zusammenhang dadurch noch wahrscheinlicher zu machen, daß wir einen im gewöhnlichen Sinne des Wortes eiweißfreien Fieberurin zum Teil direkt nach der Methode von Schultess verarbeiteten, zum Teil aber erst nach Mörner mit Essigsäure und Chloroform mehrere Stunden lang schüttelten, wodurch das „Serumalbumin" Mörners jedenfalls zum

größten Teil entfernt wird. Leider haben wir erst eine einigermaßen beweisende Beobachtung machen können, da eiweißfreie Fieberurine gerade nicht in größerer Menge zur Verfügung standen. Der Harn eines Perityphlitiskranken (No. 81) enthielt am ersten Tage kein Eiweiß mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Nach Schultess wurde eine intensive Biuretreaktion erhalten, während die Reaktion in einer zweiten, zuerst nach Mörner ausgeschüttelten Portion dieses Urins, nur ein ganz schwach positives Resultat ergab. Da aus dem nach Mörner erhaltenen Niederschlage sich mit Wasser reichlich biuretgebende Substanzen extrahieren ließen, so muß man annehmen, daß die in diesem Urin enthaltenen eiweißähnlichen Körper durch Essigsäure und Chloroform zum großten Teil ausgefällt werden, also wohl zu den Eiweißkörpern gehören; denn die Albumosen aus Wittepepton werden dabei, wie uns einige Versuche belehrten, niemals auch nur annnähernd vollständig gefällt und es ist überhaupt zweifelhaft, ob ein Teil von ihnen gefällt wird. Nach der von uns geübten Methode konnten in dem betr. Urin des Perityphlitikers keine Albumosen nachgewiesen werden.

Einige Male konnten wir in dem Urin leicht fiebernder Patienten nach Schultess keine Albumosen finden, während die Extraktion des nach Mörner gewonnenen Niederschlages ein deutlich positives Resultat gab. Diese Differenz liegt offenbar vornehmlich an der 3 fach größeren Menge des Ausgangsmaterial im letzten Falle.

Im Hinblick auf diese Erörterungen liegt der Gedanke nahe, daß Schultess mit seiner Methode zuweilen nicht Albumosen, sondern normales, in größeren Mengen vorhandenes Harneiweiß nachgewiesen hat. An eine Spaltung dieses Eiweißkörpers ist bei dem wenig eingreifenden Verfahren von Schultess wohl kaum zu denken.

Wenn Krehl und Matthes (17) den nach ihrer Methode gewonnenen Eiweißkörper durch mehrere Reaktionen als Albumosen, und zwar speziell als Deuteroalbumose charakterisiert haben, so ist ohne weiteres zuzugeben, daß man natürlich nach der Alkoholmethode, wenn Albumosen vorhanden sind, auch im Wasserextrakt des Coagulum diese Körper finden muß. Außerdem ist aber zu bemerken, daß ein Teil der angeführten, für Deuteroalbumosen als charakteristisch angesehenen Reaktionen, nach Mörner auch dem gewöhlichen Harneiweiß zukommt. Es hängt das offenbar mit den Konzentrationsverhältnissen, dem Salzgehalt und anderen Punkten zusammen.

Wenn sich aber die Vermutung, daß normales Harneiweiß in

gewissen Fällen zu Verwechslungen mit Albumosen geführt hat, bestätigen sollte, so wird auch ein Teil der Resultate früherer Untersucher dem gleichen Einwande ausgesetzt; denn meist ist, wenn die gewöhnlichen Eiweißproben negativ ausfielen, von einer Enteiweißung abgesehen worden. Daß der Verdacht einer Verwechslung von Albumosen mit normalem Harneiweiß nicht ohne weitere genaue Prüfung von der Hand gewiesen werden darf, geht aus dem Versuch Stadelmann's (3) hervor, der die nach der Hofmeister'schen Methode gewonnenen biuretgebenden Substanzen näher charakterisiert. Er hält sie für primäre Albumosen, sagt aber weiter: „Immerhin, kann es sich auch um bloßes Albumin handeln. Die Proteinsubstanz war nur in solchen Spuren vorhanden, daß irdendwie sichere Schlüsse über ihre Natur nach der Richtung unmöglich sind. Gegen Albumosen und für Albumin würde sprechen, daß die durch Kochsalz entstandene Fällung sich beim Erwärmen nicht löste."

Aus diesen Erörterungen geht hervor, daß bei jeder Untersuchung auf Albumosen der Harn erst enteiweißt werden muß und zwar nach einer Methode, welche einerseits die Möglichkeit einer künstlichen Bildung hydrolytischer Spaltungsprodukte des Eiweißes ausschließt, andererseits aber das Eiweiß vollständig entfernt, ohne daß dabei ein wesentlicher Verlust an Albumosen eintritt. Bis zu einem gewissen Grade scheint die von uns angewandte Methodik diesen Anforderungen zu entsprechen. Als ideal ist sie natürlich aber schon deshalb nicht anzusehen, weil nicht alle Albumosen in 60—70% Alkohol löslich sind.

Im allgemeinen ergiebt sich als wesentlichstes Resultat der Untersuchungsreihe, daß die Lehre von der febrilen Albumosurie bisher nicht hinreichend begründet ist. Man hat vorläufig keinen Grund, das Auftreten von Albumosen im Urin von anderen Momenten als von der Resorption zerfallenen Zellmaterials abhängig zu machen.

Im Anschluß daran mögen noch einige Versuche mitgeteilt werden, die sich auf die Frage des Vorhandenseins von Albumosen im Blutplasma beziehen. Die Frage nach dem Vorkommen von Albumosen im Blute wird ja in neuerer Zeit sehr verschieden beantwortet. Embden und Knoop (25), Langstein (26), v. Bergmann und Langstein (27) nehmen das Vorkommen von Albumosen im Blute an, während Abderhalden und Oppenheimer (28) in Übereinstimmung mit den bekannten Versuchen von Neumeister (29) an dem Fehlen von Albumosen im normalen Plasma festhalten. Da die von uns benutzte Methode sich bei der Untersuchung des Urins bewährt hatte, so wandten wir sie auch auf das Blut an.

Das Verfahren war dabei folgendes:

Großen Hunden, die sich in voller Verdauung nach reic Fleischnahrung befanden, wurden 250 ccm Blut entzogen ı ca. 5 Litern auf 80 ° erhitzter physiologischer Kochsalzlösung, (etwas Kaliumphosphat schwach angesäuert war, aufgefangen. D. gelangte stets in dünnem Strahl in die Salzlösung, die energis rührt wurde, so daß die Bildung umfangreicherer Koagula ver wurde. Das Filtrat wurde auf ca. 1 Liter auf dem Sandba 50—60 ° eingeengt und dann in der früher beschriebenen Wei Alkohol und Zinksulfat weiter behandelt.

In allen 7 nach dieser Methode angestellten Untersuch wurde ein positives Resultat erhalten. Die Biuretreaktion wa stärker, bald weniger stark, immer aber sehr deutlich.

Während also die Versuche mit Blut immer positiv aus erhielten wir bei 7 Versuchen mit 120—250 ccm Oxalatplasm ständig negative Resultate. Nur in einem Falle war das R schwach positiv; das Plasma war aber bei diesem Versuch zi stark hämolytisch.

Es ergiebt sich also hieraus, daß die bei Verarbeitung vo erhaltenen nicht koagulierten eiweißähnlichen Substanzen nich Plasma, sondern den Blutkörperchen entstammten. Wir sind ge die Reaktion auf nicht koaguliertes Globin resp. Hämoglob beziehen, da einmal hämolytisches Plasma und der Urin bei h rhagischer Nephritis sich ähnlich verhielten wie das Blut, un weiterhin ein Versuch mit krystallisiertem Hämoglobin da Resultat ergab. Auch sprechen die Reaktionen des biuretgeb Körpers nicht unbedingt für seine Albumosennatur. Die He sche Probe war zwar negativ, jedoch trat bei Zusatz von Ferro kalium und Essigsäure eine Trübung auf, die beim Erwärmen verschwand.

Es scheint also, daß die von uns benutzte Methode bei Anw heit von Hämoglobin keine ganz zuverlässigen Resultate gibt.

Die negativen Resultate am Oxalatplasma sollen nun keine überhaupt gegen das Vorhandensein von Albumosen im zirkulier Blutplasma sprechen. Sie zeigen aber jedenfalls, daß die M der event. vorhandenen Albumosen sehr klein sein muß; der gelang in 150 ccm Oxalatplasma Wittepepton noch in einer dünnung von 1:5000 nachzuweisen. Es wird daher bei Beurte positiver Albumosenbefunde im Blute in Zukunft recht große sicht notwendig sein.

Tabelle I.
a) Fieberhafte Krankheiten.

Krankheit	Temperatur (Grad)	Eiweiß im Urin	Albumosen im Urin	Bemerkungen
1. Typhus abdom.	Continua 39—40	—	—	7. Krankheitstag.
2. „ „	„ 38—39	—	—	11. „ „
3. „ „	„ 39—40	+	—	18. „ „
4. „ „	„ um 39	+	Spur + (?)	12. „ „
5. „ „	Continua	—	—	
6. „ „	„	—	—	
7. „ „	„	+	—	
8. „ „	„	+	+	(Nach d. Methode v. Schullteß Albumosen +.)
9. „ „	„	+	—	(n. Schultess +).
10. „ „	„	---	Spur + (?)	
11. „ „	Continua um 39	—	—	2 Untersuchungen.
12. „ „	Amphibole Kurve	+	—	25. Krankheitstag.
13. „ „	„ „	—	—	46. „ „ (n. Schultess Albumosen?—.)
14. „ „	Eben entfiebert	Spur +	—	26. Krankheitstag.
15. „ „ + Bartolinitis	Um 38,5	Spur +	—	
16. Pneumonia crouposa	23. XII. 39—40,5	+	+	
17. „ „	Pseudokrise 28. XII. 39,6—37,1	Spur +	—	
	29. XII. 38,4—39	Spur +	—	
18. „ „	38,6 — 37,7	+	+	Lysis.
19. „ „	Während der Krise	Spur +	+	
20. „ „	4. 38,8	+	+	Schüttelfrost m 1. I
	5. 38	+	+	
	6. 38,6—38,9	+	+	
	6. — 7. I. 38,9	+	—	
	7. — 8. I. 38,4	+	Spur +	Entwicklung eines Exsudates.
	8. — 9. I. 38,5	+	Spur +	
	9. — 10. I. 38	+	Spur +	
	10. — 11. I. 37,8	+	Spur +	
	11. — 12. I. 38	—	—	
	12. — 13. I. 38	—	—	
	13. — 14. I. 38	—	Spur +	Probepunkt.: Eiter.
	19. — 20. I. 38,5	Spur +	+	
21. „ „	9. — 10. I. 39,8	+	—	
	10. — 11. I. 38-37,4	+	—	Lysis.
	11. I. Entfiebert	+	—	
22. „ „	30. I. 38 — 39	+	—	2. Krankheitstag.
	31. I. 40	+	—	
23. „ „	4. — 5. II. 39,5	+	+	
	6. — 7. II.	+	+	Krisis.
	8. — 9. II. 37,2	—	—	
24. „ „	7. — 8. II. 39,5	—	—	(Nach Schultess Albumosen —.)
	8. — 9. II. 39,2	+	—	
	9. — 10. II. 39,8	+	—	

Tabelle I. (Fortsetzung).

Krankheit	Temperatur (Grad)	Eiweiß im Urin	Albumosen im Urin	Bemerkur
24. Pneumonie crouposa	10. — 11. II. 39,3	+	schwach +	
	11. — 12. II. 39,5	+	+	
	12. — 13. II. 39,5	+	+	
	13. — 14. II.	+	+	Krise.
	14. — 15. II. Norm. Temperatur.	—	+	(nach Sch Albumos
	15. — 16. II. fieberf.	—	+	
	16. — 17. II.	—	—	
25. " "		+	—	Während d suches Krise ei
26. " "	38	+	+	
27. " "	Continua	+	+	
28. " "	"	+	+	
29. " "	Vor der Krise	+	+	
30. " "	" " "	—	+	
31. " "	" " "	—	+	
32. " "	Höheres Fieber	—	+	
33. " "	Fieber	—	+	
34. " "	Entfiebert	—	—	
35. " "	"	—	—	
36. " "	Fieber	+	+	
37. Phthisis pulm.	38 — 39	—	—	Seit mehrere Fieber.
38. " "	38	—	—	Seit mehrere Fieber.
39. " " + Hämoptoë	38,8	—	—	(nach Sch Albumose
40. Phthisis pulm.	37,5	—	—	(nach Sch Albumose
41. Miliartuberk. d. Lungen	39,9	+	Spur +	
42. desgl. + Diabetes	Hohes Fieber	+	+	
43. Phthisis pulm. + Diabetes	Fieber	+	—	
44. Tuberkulinfieber	38,3	—	—	0,01 g Tube
45. Phthisis pulm.	39 — 38	+	—	
46. Erysipelas faciei	38 — 40	+	—	
47. " "	38,6 — 39	+	+	
48. " "	39 — 40	+	—	
49. " "	38	+	—	
50. " "	39 — 40	+	—	
51. " "	Hohes Fieber	—	—	
52. " "	39	+	+	
53. Influenza	39,5	—	—	
54. "	38,5	+	+	
55. "	38	—	—	(nach Schu Albumose
56. Angina	38,6	+	—	

Tabelle I. (Fortsetzung).

.nkheit	Temperatur (Grad)	Eiweiß im Urin	Albumosen im Urin	Bemerkungen
ina	38,3	+	—	
	39,1	+	—	
ıtherie	25. I. 38,5	—	—	(nach Schultes: Albumosen +.)
	26. I. 39	+	—	
	27. I. 37	+	—	
ırlach	38	+	—	
"	39	+	—	
"	Hohes Fieber	+	+	mit Lochien verun reinigt.
ərn	39	+	—	
'	Fieber	—	—	
matis acut.	38,6	—	+	
"	31. XII. 39	+	—	
	2. I. 37,5	Spur +	—	
"	38,6	+	—	
docarditis				
umatism. acut.	Frisch entfiebert	—	—	
'arthr.	38,5	—	—	
ica				
ria (Quar-	Während d. Anfalls	—	—	
	Nach d. Anfall	—	—	
afieber (?)	38,5	—	—	Profuse Schweisse.
ıritis ex-	38,1	—	—	
	38,8	—	—	
ɔyem	38,5	+	+	nach Typhus ent standen.
thema ex- multif.	38,5	—	—	
lonephr.	38,5	+	+	
gräna pul-	39	Spur +	+	
nchitis	37,5—38	—	—	Leicht foetides Spu tum.
ılelithiasis	38,5	—	+	
ɛcystitis(?)	38,3	+	—	
ıhritis	37,5	+	Spur +	
rrhag.				
ityphlitis	5. II. 39	—	—	(nach Schultes Albumosen +.
	6. II. 38	Spur +	—	
ıingitis	38	Spur +	—	(desgl.)
s.	37,2	—	—	
	b) Fieberlose Krankheiten.			
ämie		+	—	460 000 Leukoc.
ıid				
"		—	—	300 000 "
"		—	—	
itis chron.		+	—	
" "		+	—	

Tabelle I. (Fortsetzung).

Krankheit	Temperatur (Grad)	Eiweiß im Urin	Albumosen im Urin	Bemerk
6. Carcinom ventr.		—	—	(nach Sch Album
7. " "		Spur +	—	
8. Tumor femoris dextr.		—	—	
9. Urticaria univers.		—	—	
10. Arthritis urica saturnina.		—	—	
11. Tuberlos pulm. et laryngis. Amyloid d. Nieren		+ (6‰)	—	

Tabelle II.

Krankheit Fieberhafte Krankheiten.	Albumo vorhanden.
Typhus abdominalis	3
Pneumonia crouposa	15
Phthisis pulmonum	2
Tuberkulinfieber	—
Erysipelas faciei	2
Influenza	1
Angina	—
Diphtherie	—
Scharlach	1 (Lochie
Masern	—
Polyarthritis acuta	1
Malaria	—
Maltafieber	—
Pleuritis exsudat.	—
Empyem	1
Erythema exsud. multif.	—
Pyelonephritis purul.	1
Gangräna pulmon.	1
Bronchitis chronica	—
Cholelithiasis	1
Nephritis hämorrhagica	1
Perityphlitis	—
Meningitis tuberc.	—
	30

Tabelle II. (Fortsetzung).

Krankheit	Albumosurie: vorhanden.	fehlt.
erlose Krankheiten.		
Übertrag	30	50
ämie	—	3
ritis	—	2
;ne Tumoren	—	3
monie entfiebert	—	2
aria universalis	—	1
ritis urica saturnina	—	1
ːrculos. pulmon. und Nierenamyloid	—	1
	30	63

Literaturverzeichnis.

ühne cit. n. Stadelmann. „Unters. über Peptonurie." Wiesbaden. 1894
to, Midori. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71. 29.
tadelmann. „Untersuch. über Peptonurie." Wiesbaden. 1894.
ofmeister. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, 5 u. 6.
evoto. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, 473. 1895.
aixner. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VIII, 234 u. XI, 342.
oehl. „Ueber d. Vorkommen u. d. Bildung d. Peptons usw." I. D. Dorpat 1882.
Jacksch. Prag. med. Wschr. 1880 u. 81. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6, 423.
ischel. Arch. f. Gynaekol. Bd. 24, 423.
rieger. „Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn." I. D. Breslau 1888.
alkowski. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894, Nr. 7.
ːnator. Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 14.
eick. Desgl. 1896, 22.
Aldor. Berl. klin. Wochenschr. 1899, 764 u. 785.
inigan. „Über Albumosurie im Fieber." I. D. Berlin. 1902.
acanowski. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IX, 429.
rehl u. Matthes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54, 501.
chultess. Desgl. Bd. 58, 325 u. 60, 55.
ommerfeld. Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. 23, 193.
. Klemperer. „Studien z. Aethiol. des Fiebers." Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher u. Ärzte. Kassel. 1903.
unz. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27, 219.
ick. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, 246 u. 28, 219. Hofmeisters Beiträge II, 481.
.örner. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 6.
tt. Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1895.
mbden u. Knoop. Hofmeisters Beiträge. Bd. III, 120.
angstein. Hofmeisters Beiträge. Bd. III, 373.
Bergmann u. Langstein. Hofmeisters Beitr. Bd. VI, 27.
bderhalden u. Oppenheimer. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904.
eumeister. Zeitschr. f. Biologie. 24, 272 (1888).

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung.

Von
Dr. Erwin Rohde.
früherem Volontärassistenten des Instituts.

(Mit 10 Figuren im Text.)

Harnack und Witkowski[1]) haben die Wirkung des Ch ralhydrats und des verwandten Jodals auf das Froschherz zue einer genaueren Untersuchung unterzogen. Als Ursache des dias lischen Stillstands stellten sie eine Lähmung der mit Automatie l gabten Teile im Herzen fest, während die Anspruchsfähigkeit c Herzmukels auf mechanischen Reiz erhalten blieb. Vor kurzem l Böhme[2]) im hiesigen Institute diese Untersuchungen von neu in Angriff genommen und insbesondere das Verhalten der Re erzeugung mit der gleichzeitigen Anspruchsfähigkeit des Herz verglichen, die er durch Reizung mit Öffnungsinduktionsschläg prüfte. Es ergab sich, daß die Anspruchsfähigkeit nach anfä lichem Sinken im Verlaufe der Vergiftung bis über den Eintritt (Stillstandes hinaus konstant blieb. Dies gilt auch für den Sin in welchem also die Reizerzeugung erlischt, während Kontraktili und Anspruchsfähigkeit erhalten sind.

Die Untersuchungen Böhme's hatten sich im Wesentlichen ı dem Verhalten der Automatie und der Anspruchsfähigkeit bei (Chloralwirkung beschäftigt. Über die Veränderungen der übrig Herzqualitäten hat Böhme nur gelegentliche Beobachtungen angest und darauf hingewiesen, daß dieselben einer eingehenderen Unt suchung bedürftig seien. Ich habe dieselbe im Winter-Semes 1904/05 ausgeführt und bin dabei zu Resultaten gelangt, die die Physiologie und Pharmakologie des Froschherzens von Bedeutu sein dürften. Es gelingt nämlich bei geeigneter Dosierung,

1) Harnack und Witkowski: Dieses Archiv XI, p. 1. — Harna Engelmanns Archiv f. Physiologie 1904, p. 415.
2) A. Böhme: Dieses Archiv LII, p. 346. 1905.

charakteristischen Merkmale der Herzbewegung durch Chloralvergiftung zum Verschwinden zu bringen, während die Kontraktilität des Herzens, sowie Anspruchsfähigkeit und Erregungsleitung vollständig erhalten bleiben.

Methodisches.

Als Untersuchungsobjekt benutzte ich für die meisten Versuche die abgeklemmte Herzspitze. Ich ging dabei in folgender Weise vor. An schwach curarisierten und in vielen Versuchen auch atropinisierten Fröschen (Rana temporaria) wurde zunächst eine Kanüle in die Bauchvene eingeführt, sodann das Herz frei gelegt und die Bernstein'sche Abklemmung[1]) der Herzspitze vorgenommen. An der Abklemmungslinie wurde eine Nadel quer durch den Ventrikel gestoßen und an 2 Korken, die rechts und links auf dem Froschbrett angebracht waren, in horizontaler Lage befestigt. Infolge dieser Vorrichtung teilten sich die Bewegungen der stromaufwärts liegenden Herzteile der Herzspitze kaum merklich mit. Beim Durchstoßen der Nadel wurde darauf geachtet, daß das Herzlumen nicht verlegt wurde; denn ein gleichmässiger Verlauf der Kontraktionen, die durch künstliche Reize an der Herzspitze ausgelöst wurden, trat nur bei erhaltener Zirkulation ein. Graphisch registriert wurden die Kontraktionen mittels der Suspensionsmethode.[2]) Der elektrische Reiz wurde durch unpolarisierbare, jedesmal erneuerte Dubois-Thon-Elektroden[3]) übertragen; ihre Anlagerung erfolgte an der Basis der abgeklemmten Herzspitze, sodaß eine quere Durchströmung des Herzens stattfand. Eine Widerstandsveränderung der Elektroden in irgendwie erheblichem Masse trat bei regelmäßigem Befeuchten mit 0,6 % Kochsalzlösung, wie ich mich öfters an einem in den Stromkreis eingeschalteten Galvanometer überzeugen konnte, nicht ein. Um die Dauer der refraktären Periode zu bestimmen und um die Fähigkeit des Herzens zu maximaler Kontraktion auf einen wirksamen Einzelreiz und zu rhythmischer Reaktion auf einen Dauerreiz zu prüfen, wandte ich den konstanten Strom an, der der Herzspitze mittels eines Quecksilberschlüssels als Momentanreiz oder als Dauerreiz zugeschickt werden konnte. Die angewandte Stromstärke schwankte zwischen 0,07 Milli-Ampère bis höchstens 0,45 Milli-Ampère und konnte durch die Zahl der verwendeten Elemente wie auch durch die Widerstände variiert werden,

1) Bernstein: Centralblatt f. d. Mediz. Wissenschaften 1876, p. 385.
2) Engelmann: Pflügers Archiv LII, 357.
3) Cyon: Methodik 1876, p. 388.

die in einer Stärke von je 1000 Ohm bis zu 10 000 Ohm eingescha werden konnten. Ich benutzte gewöhnlich Stromstärken, die ni weit über der Schwelle lagen. Nur wenn gegen Ende der V giftung eine größere Stromstärke des konstanten Stromes zur V wendung kommen sollte, entnahm ich ihn dem städtischen Glei strom aus einer Nebenschliessung eines Ruhstrat'schen Rheostat In allen Versuchen an der Herzspitze wandte ich ferner die rhythmis Reizung an, wobei mir ein Ewald'sches Schlitteninduktorium g Dienste leistete, dessen Einrichtung es erlaubt, dem Präparate rhythmischer Folge als Minimalreize eben wirksame Öffnungsind tionsschläge zuzusenden, deren Intervall von sehr frequenter Reizı bis zu nur 15—20 Reizen pro Minute durch einfache Verstellı eines Hebels variiert werden konnte.[1]) Durch diese Anordnı konnte die Anspruchsfähigkeit der Herzspitze während des gan Versuchs geprüft werden, indem festgestellt wurde, ob der anfä lich bestimmte Minimalreiz während des ganzen Versuches bea wortet wurde. Wie in den Versuchen Böhmes war nach dem V gange Engelmanns ein großer Widerstand in die Leitı eingeschaltet, um den bei den Herzkontraktionen wechselnden Wic stand an den Elektroden vernachlässigen zu können. Die Vergiftı fand mit 0,75% Chloralhydratlösung in 0,6% Kochsalzlösung du Injektion in die Bauchvenenkanüle statt. Die Wirkung trat v schieden rasch ein, je nachdem noch mehr oder weniger Blut du die Herzspitze zirkulierte; zur völligen Vergiftung waren 2—6 c nötig.

Andere Methoden, die ich seltener anwendete, werde ich Erwähnung der mit ihnen erzielten Resultate schildern.

Refraktäre Periode.

Unter refraktärer Periode[2]) versteht man den Zustand Unerregbarkeit einem Reize gegenüber, der das Herz während ı kurze Zeit nach einer Systole trifft. Da die Dauer der refraktä Periode für eine gleichbleibende Reizstärke bei den verschiedeı Präparaten schwankt, so muß für jede zu untersuchende Herzspi jene Stelle in der Kontraktionskurve mit einem bestimmten Re

---

1) Der sehr zweckmäßige Apparat, bei dem die Veränderung der Reizfrequ durch Verstellung eines selbsttätigen Unterbrechers während dessen Tätigkeit bequemer Weise erfolgen kann, ist nach Angaben von Herrn Prof. J. R. Ew konstruiert und kann von Mechaniker Mayer in Straßburg bezogen werden

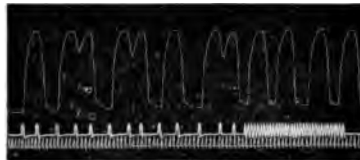
2) Kronecker: Beiträge z. Anat. u. Physiol. 1874, p. 173. — Mar Comptes rend. T. 82, 407. 1876.

aufgesucht werden, an der durch die betreffende Reizstärke frühestens eine Extra-Systole ausgelöst werden kann. Diese Reizstärke muß dann während des ganzen Versuches inne gehalten werden. Um deutliche Unterschiede in der Größe der refraktären Periode vor und während der Vergiftung zu erhalten, benützte ich schwache elektrische Reize, die nur wenig über der Schwelle lagen. Die Versuche wurden an atropinisierten und nichtatropinisierten Herzen

Fig. 1.

Verkürzung der refraktären Periode.

0,8 mg Atrop. sulfur., abgeklemmte Herzspitze.



a) Vor der Vergiftung. Der 2., 5., 8., 10. und 13. Reiz fällt in die refraktäre Periode.
Darauf frequente rhythmische Reizung.



b) 1 Minute nach intravenöser Injektion von 1 ccm 0,75 % Chloralhydrat. Der 3., 6., 7., 9. und letzte Reiz fällt in die früher refraktäre Periode. Darauf unvollkommener Tetanus auf frequente rhythmische Reizung usw. Die gleichen Stromstärken wie bei a).

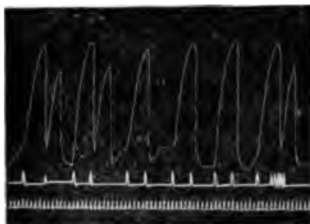
angestellt. Als Resultat aller Versuche hat sich eindeutig eine starke Verkürzung der refraktären Perioden ergeben; denn sofort nach Beginn der Vergiftung habe ich mit dem Minimalreiz eine Extrakontraktion an einer Stelle der Kurve auszulösen vermocht, an der es am normalen Herzen im günstigsten Falle nur mit den stärksten Reizen gelingt, nämlich im allerersten Beginn der Diastole. Man könnte nun daran denken, daß die refraktäre Periode nicht wirklich verkürzt sei, sondern daß eine solche Verkürzung nur durch Steigerung der Anspruchsfähigkeit vorgetäuscht werde,

indem früher eben noch wirksame Reize jetzt als bedeutend überschwellige wirkten. Doch habe ich vielfach feststellen können, daß der Schwellenwert der wirksamen Reize in keiner Phase der Chloralvergiftung absinkt. Es muß deshalb das Auftreten von Extrasystolen in einer früher refraktären Phase der Herzkontraktion auf eine Verkürzung der refraktären Periode bezogen werden. Es ist

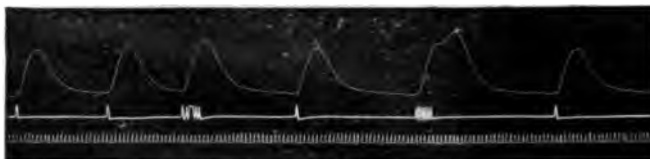
Fig. 2.

Aufhebung der refraktären Periode.

0,4 mg Atrop. sulfur., abgeklemmte Herzspitze.



a) Vor der Vergiftung etwas überschwellige Reize. Der 6., 8. und 10. Reiz fällt in die refraktäre Periode; die Extrakontraktionen auf den 2.—4. Reiz sind kleiner als die vorangehende Kontraktion.



b) Nach intravenöser Injektion von 4 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Der 4.—7. Reiz fällt in die Systole der durch den 3. Reiz hervorgerufenen Kontraktion; sie bewirken deutliche Erhöhung der Kontraktion. Dasselbe bei der 5. Kontraktion; hier ist außerdem durch den letzten Reiz eine supponierte Extrakontraktion ausgelöst worden. Stromstärke wie bei a).

beachtenswert, daß bei jenem Grade der Vergiftung, in dem die refraktäre Periode bereits deutlich verkürzt ist, noch nichts von einer Schädigung der Muskulatur zu merken war, weder in Form noch in der Höhe der Kontraktionskurve. Die Verkürzung der refraktären Periode wird durch Figur 1 (S. 107) illustriert.

Bei stärkeren Graden der Vergiftung ist die refraktäre Periode anscheinend ganz verschwunden; denn in einer Reihe von Fällen habe ich von der Herzspitze auf einen Reiz

eine bedeutend kleinere Kontraktion erhalten, als auf zwei und mehrere Reize, die in die Systole fielen. Jeder Reiz hatte also noch in der Systole kontraktionsauslösend gewirkt durch Erzeugung von Zuckungssummation. Eine Veränderung in dem Verlaufe der Kontraktionskurve war dabei nicht zu bemerken. Bei so hohen Graden der Vergiftung war dann trotz erhaltener Ansprechsfähigkeit die

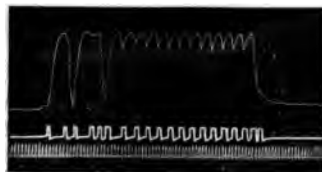
Fig. 3.

Erholung der Kontraktilität, unvollkommener Tetanus.

Abklemmung des ganzen Ventrikels an der Atrioventriculargrenze, keine spontanen Kontraktionen.



a) 4 h 42′ vor der Vergiftung. Sämtliche Extrakontraktionen sind niedriger als die vorangehenden Hauptkontraktionen. Etwas überschwellige Reize.



b) 4 h 44′ nach intravenöser Injektion von 1 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Die Extrakontraktionen erreichen die gleiche Höhe wie die vorangehende Hauptkontraktion. Auf schnelle Reizung unvollkommener Tetanus mit gleichbleibender Kontraktionshöhe. Die gleiche Stromstärke wie bei a.

Kontraktilität niemals normal geblieben; vielmehr war die Energie der Herzkontraktion bei diesem Grade der Vergiftung stets ziemlich stark herabgesetzt. Figur 2 (S. 108) gibt diese Verhältnisse wieder; vergl. auch Fig. 10c.

Wie die Ansprechsfähigkeit erst einige Zeit nach der Systole wieder ganz normal wird, so erholt sich beim normalen Herzen bekanntlich auch die Kontraktilität nur langsam; deshalb erreichen die Extrakontraktionen meist nicht die Höhe der vorhergehenden Systole und tetanisierende Reize rufen Reihen von Kontraktionen hervor, die desto niedriger sind, je rascher sie einander folgen. Nach Chloralvergiftung verhält sich das Herz anders. Die Kurven zeigen

neben der Verkürzung der refraktären Periode, daß die Kontraktilität auffallend rasch nach der Systole sich wieder herstellt, sodaß die Extrakontraktion ungleich höher ausfällt als die Extrakontraktionen in der Norm. Es ist darnach begreiflich, daß man bei geringgradiger Vergiftung mittels einer Reihe tetanisierender Reize einen gleich hohen unvollkommenen Tetanus erzeugen kann, wie dies ein Beispiel in Figur 3 (S. 109) zeigt.

Das Alles- oder Nichts-Gesetz.[1])

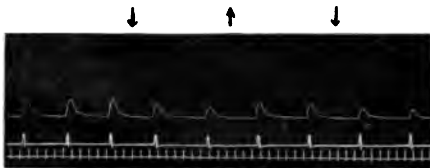
Das normale Herz beantwortet entsprechend seiner Leistungsfähigkeit jeden wirksamen Reiz maximal; dabei muß berücksichtigt werden, daß auch das normale Herz unter verschiedenen Bedingungen

Fig. 4.

Wechsel der Kontraktionshöhe je nach der Stromstärke.

0,4 mg Atropin, abgeklemmte Herzspitze.

↓ ↑ ↓



Nach intravenöser Injektion von 4 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Die 1., 2., 3., 6. und 7. Kontraktion ist mit einem Strom hervorgerufen, dessen Stärke um 10000 Ohm verringert wurde, um die 4., 5., 8. und 9. Kontraktion zu erzeugen. Die Abhängigkeit der Kontraktionshöhe von der Stromstärke tritt deutlich zu Tage.

eine verschiedene Leistungsfähigkeit aufzuweisen hat und daß unter gleichen Bedingungen die Kontraktionsgröße nur dann die gleiche bleibt, wenn die Reizung in gleichen Intervallen erfolgt. „Minimale Reize sind zugleich maximale.“ (Kronecker.) Das Gesetz gilt für das chloralisierte Herz nicht mehr. Dies ließ sich auf zweierlei Weise feststellen. In der einen Reihe der Fälle habe ich in gleichmäßigem Intervall die Herzspitze mit einem Strom gereizt, dessen Stärke durch schnelles Einschalten eines Widerstandes von 10000 Ohm verringert werden konnte, ohne daß der Rhythmus dabei unterbrochen wurde. Die Kontraktionen bei stärkerem Strom sind stets höher ausgefallen als die bei schwächerem. Fig. 4 zeigt einen solchen Versuch.

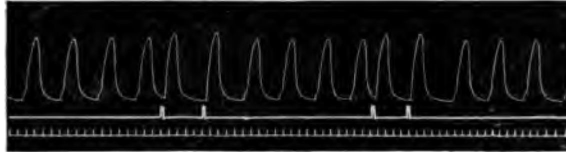
1) Bowditch: Bericht d. k. sächs. Ges. Wiss. math.-phys. Kl. 1871, p. 652.

In einer andern Reihe von Fällen habe ich den ganzen, spontan schlagenden Ventrikel benutzt und habe ihm mit Reizen, die ganz kurz vor den natürlichen, vom Vorhof aus zugeleiteten einfielen, einen nur wenig beschleunigten Rhythmus aufgezwungen. Es hat sich gezeigt, daß die künstlich hervorgerufenen Kontraktionen jedesmal größer waren als die spontanen. Figur 5 zeigt dieses Verhalten.

Fig. 5.

Verschiedene Höhe der Ventrikelkontraktionen bei spontanen und künstlich erzeugten Pulsen.

2 mg Atropin. sulfur., spontan schlagendes Herz, Ventrikelsuspension. Nadel quer durch die Atrio-Ventrikulargrenze.



24 Minuten nach subkutaner Injektion von 3 ccm 5% Chlorhydratlösung. Die 4 künstlich erzeugten Pulse in der Reihe spontaner Kontraktionen sind sichtlich höher als die spontanen. Stromstärke: 0,076 Milliampère.

Die Anspruchsfähigkeit ist in diesem Falle, wie ich besonders erwähnen will, nicht herabgesetzt gewesen, im Gegensatz zu den Befunden Kroneckers,[1]) der dieselbe Erscheinung bei stark verringerter Anspruchsfähigkeit am unvergifteten schlecht ernährten Herzen beobachtete.

Superposition und Tetanus.

Superposition und einen echten Tetanus kann das Herz nicht zeigen, solange es eine refraktäre Periode und die Eigenschaften des Bowditch'schen Gesetzes besitzt. Deshalb fällt am normalen Herzen eine Extrakontraktion niemals größer, meist vielmehr kleiner aus, als die vorangehende Kontraktion. Eine der ersten Vergiftungserscheinungen nach Chloralhydrat ist es dagegen, daß eine Extrakontraktion sich auf die vorangehende Kontraktion aufsetzt, sie „überhöht“ (Superposition). Figur 6 (S. 112) gibt ein Beispiel aus meinen zahlreichen Belegen.

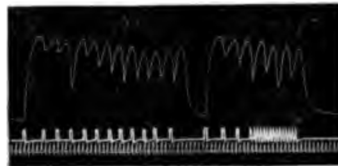
1) Kronecker: Du Bois Reymonds Archiv f. Physiol. 1883, p. 263.

Soweit man durch sorgfältige Inspektion beurteilen konnte, handelte es sich um wahre Superpositionen, nicht etwas um eine ungleichzeitige Kontraktion verschiedener Teile der Herzspitze. Walther[2]) erwähnt schon in seiner Arbeit über die Muskarinwirkung nebenbei die Eigenschaft des chloralisierten Herzens, Superposition zu geben, glaubt aber, daß sie durch die gedehnte Diastole hervorgerufen sei, wie sie für die (stärkeren Grade der) Chloralvergiftung charakteristisch ist. Daß dieser Erklärungsversuch nicht

Fig. 6

Superposition.

0,8 mg Atropin, abgeklemmte Herzspitze.



a) vor der Vergiftung: Die Extrakontraktionen überhöhen niemals die vorangehende Kontraktion; etwas überschwellige Reize.



b) 7 Minuten nach der intravenösen Injektion von 2 ccm 0,75 % Chloralhydrat. Auf den 3. Reiz erfolgte eine superponierte Kontraktion, darauf echter Tetanus; der letzte Reiz hat wieder eine superponierte Extrakontraktion zur Folge. Dieselbe Reizstärke wie bei a.

das Richtige trifft, geht ohne weiteres aus den Kurven hervor. Denn in günstigen Fällen (vgl. Fig. 1) kann man die Superposition schon in einem Stadium der Chloralwirkung beobachten, in welchem die Kontraktionsenergie noch in keiner Weise geschädigt ist und die Kurven der Einzelkontraktionen den kurz vorher am unvergifteten Herzen gewonnenen Kurven noch fast völlig gleichen.

Nach alledem wird es nicht wunderbar erscheinen, daß am chloralisierten Herzen durch frequente elektrische Reizung unschwer ein echter Tetanus hervorgerufen werden

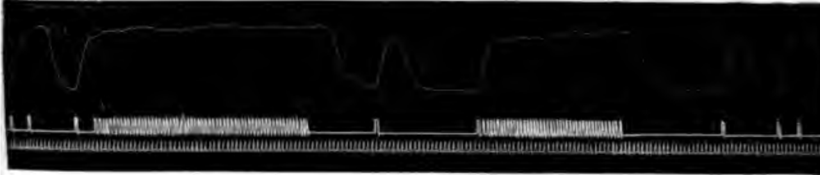
2) Walther: Pflügers Archiv LXXVIII, p. 597. 1899.

kann. Wie die Kurven (Fig. 6, 7 und 9) zeigen, hat der entstandene Tetanus alle Charakteristica eines echten: Verschmelzung der Einzelkontraktionen und Erhöhung über die Einzelzuckung.

Fig 7.

Tetanus bei rhythmischer Reizung.

0,4 mg Atropin. sulf., abgeklemmte Herzspitze.

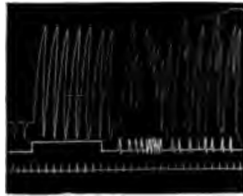


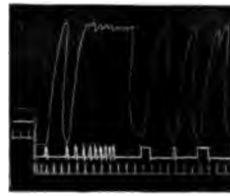
Nach intravenöser Injektion von 2 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Schnelle Reizung durch Schließen und Öffnen des konstanten Stromes; echter Tetanus, Superpositionen. Etwas überschwellige Reize.

Fig. 8.

Tetanus bei nahezu normaler Höhe der vorangehenden Einzelzuckung.

Spitzenabklemmung.





a. b.

a) vor der Vergiftung: Zuerst rhythmische Zuckungen bei Einwirkung des konstanten Stromes, dann Einzelkontraktionen auf künstl. Reiz. [Die kleinen Kontraktionen am Anfang der Kurve sind übergeleitete Vorhofspulse.] Zeit in 1/1 Sekunde.

b) 17 Minuten nach subkutaner Injektion von 3 ccm 5 % Chloralhydratlösung. Reize von etwas geringerer Stromstärke als bei a). Auf tetanisierende Reizung unechter Tetanus (ohne Überhöhung), da die Einzelzuckung noch maximale Größe hat. Die folgenden Superpositionen möglich durch geringere Höhe der Einzelkontraktion.

Figur 7 zeigt z. B. zuerst eine superponierte Zuckung, darauf folgt der Tetanus, hierauf wird durch Einzelreiz eine Einzelzuckung und endlich wieder durch frequente Reizung ein nicht ganz so vollständiger Tetanus ausgelöst, darauf wieder eine Einzelzuckung und eine superponierte. Sind die Einzelzuckungen schon absolut maxi-

mal, so muß natürlich die eine charakteristische Eigenschaft, ‹
Erhöhung über die Einzelzuckung, dem erzeugten Tetanus ɛ
gehen; denn nach Verdrängung des Lumens ist eine weitere Z
sammenziehung des Ventrikels nicht mehr möglich. Das illustri
Figur 8 (S. 113).

Bei leichten Vergiftungen und schon etwas erniedrigten Einz
zuckungen hat sich die größte Höhe, welche die normalen Kontra
tionen vor der Vergiftung zeigten, oft erreichen lassen, zum Zeich
daß die Muskulatur nicht ernstlich geschädigt, sondern nur in ih
Reaktionsweise dem Einzelreiz gegenüber verändert ist. Je niedrig

Fig. 9.

Tetanus bei stark herabgesetzter Höhe der Einzelzuckun

0,4 mg Atropin, abgeklemmte Herzspitze.



Nach intravenöser Injektion von 3 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Superposition nach echtem Tetanus bei stark herabgesetzter Größe der Einzelko traktionen. Etwas überschwellige Reize.

die Einzelkontraktionen im Verlaufe der Vergiftung wurden, des
höher hat sich der Tetanus über sie erhoben, oft zu einem Vielfach
der Höhe. Figur 9 zeigt einen solchen Fall.

Charakteristisch für den Tetanus ist die geringe Anzahl d
Reize, die zu seiner Erzeugung nötig gewesen ist; sie waren mei
leicht manuell durch schnelles Schliessen und Öffnen des Strom
hervorzurufen.

Walther hat in der Muskarinvergiftung ähnliche Erscheinung
(Superposition, unvollkommenen sowie echten Tetanus) beschriebe
wie ich sie nach Chloralhydrat fand. Da ferner Frank das He
durch Vagusreizung in einen Zustand versetzte, in dem ein echt
Tetanus zu erhalten war, so möchte ich an dieser Stelle nochma
ausdrücklich hervorheben, daß ich alle hier erwähnten Versucl
auch an atropinisierten Fröschen (nach 0,4 bis 2,0 mg Atropi
sulfur.) angestellt habe. Die vorherige Atropinisierung änder
nichts an den durch das Chloralhydrat hervorgerufenen Ersche
nungen.

Rhythmizität auf Dauerreiz.

Das normale Herz reagiert bekanntlich in allen seinen Teilen auf einen konstanten Reiz, sei er elektrischer,[1]) mechanischer,[2]) oder chemischer[3]) Natur, mit rhythmischen Kontraktionen, an Zahl verschieden nach der Stärke des Reizes. Alle drei Reizarten habe ich auf das chloralisierte Herz wirken lassen, weitaus am häufigsten aber wegen seiner bequemen Applikation und der Möglichkeit quantitativen Vorgehens benutzte ich den konstanten elektrischen Strom;[4]) er konnte mittels der unpolarisierbaren Elektroden gleichmässig und ohne Schaden für das Herz angewendet werden, wie ich mich am normalen Herzen in über 2 Stunden langen Kontrollversuchen überzeugen konnte. Für die folgenden Versuche, in denen ich das Verhalten des chloralvergifteten Herzens gegen den konstanten Strom untersuchte und mit dem Verhalten gegenüber dem Einzelreiz verglich, kam es darauf an, auch die stärkeren Grade der Vergiftung an der Herzspitze bequem herbeizuführen. Bei der intravenösen Injektion der Chloralhydratlösung mittels der eingangs geschilderten Methode kam es dabei öfters zu einer leichten Abnahme der Anspruchsfähigkeit auf den Einzelreiz. Da es mir aber darauf ankam, die Abweichung in der Reaktion auf Dauerreiz bei einem Zustand des Herzens zu studieren, indem es auf den Einzelreiz noch normal anspruchsfähig war, so wählte ich für diese Versuche den etwas umständlicheren Weg der subkutanen Vergiftung. Denn bei der Resorption des Giftes von den Lymphsäcken aus stellt sich, wie schon aus den Versuchen Böhmes hervorging, auch bei den stärksten Graden der Vergiftung eine Abnahme der Anspruchsfähigkeit auf den Öffnungsinduktionsschlag nicht ein, während gleichzeitig alle anderen, unten beschriebenen, Veränderungen der Herztätigkeit schon stark ausgeprägt sind. An der abgeklemmten Herzspitze von Fröschen, die mit oder ohne Bauchvenenkanüle wie in den früheren Fällen vorbereitet und meistens vorher atropinisiert waren, wurde diejenige schwächste Stromstärke bestimmt, deren dauernde Anwendung noch sicher rhythmische Kontraktionen hervorrief; dann erfolgte die Vergiftung der Injektion von 5 % Chloralhydratlösung in die Lymphsäcke (3 ccm). Um die Vergiftung der Herzspitze zu

1) Eckhard: Beiträge z. Anat. u. Physiol. III, p. 147.

2) Ludwig u. Luchsinger: Pflügers Archiv XXV, p. 231.

3) Langendorff: Archiv für Physiologie. Supplem. 1884.

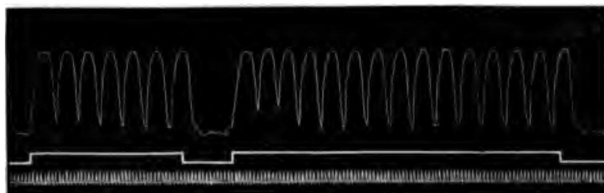
4) Zur Wirkung des konstanten Stromes vergl. die Arbeiten von Langendorff und Trendelenburg. — Langendorff: Pflügers Archiv LXI, p. 333. 1895. — Trendelenburg: ibidem LXXXII, p. 268. 1900.

erzielen, wurde dann durch rhythmische Reizung der Spitze die Zirkulation in dem Froschkörper wieder hergestellt. Dies gelang nicht immer in dem erwünschten Grade. Bequemer hat es sich am

Fig. 10.

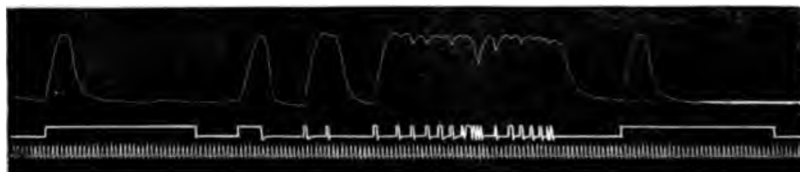
Erlöschen der Rhythmicität.

Abgeklemmter Ventrikel an der Atrioventricular-Grenze.



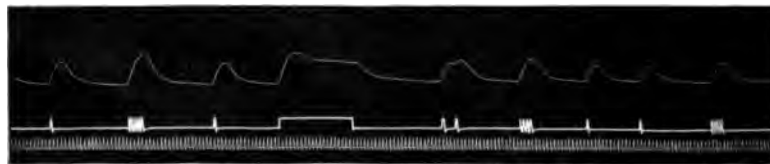
a.

a) Vor der Vergiftung. Der konstante Strom (markiert durch ein Pfeil'sches Signal) wird mit rhythmischen Zuckungen beantwortet. Stromstärke 0,46 M.-A.



b.

b) 5 Minuten nach der intravenösen Injektion von 2 ccm 0,75 % Chloralhydratlösung. Der konstante Strom (von der gleichen Stärke wie bei a) bleibt bis auf die Schließungszuckung unbeantwortet.



c.

c) 11 Minuten nach der Vergiftung. Ein weit stärkerer Strom wird nicht mit rhythmischen Zuckungen, sondern mit einer Dauerkontraktion beantwortet. Bei dem 2., 6. und 9. Pulse bewirken mehrere in die Systole fallende Reize Vergrößerung der Kontraktion (Verschwinden der refraktären Periode).

ganzen Ventrikel arbeiten lassen, der durch eine Abklemmung des Vorhofs mittels der Bernstein'schen Klemme ruhig gestellt wurde. Die fixierende Nadel wurde an der Atrioventrikular-Grenze durchgeführt. Nach Injektion von 5 % Chloralhydratlösung in die Lymph-

sicke und bei rhythmischer Reizung des Ventrikels trat meist sehr schnell die Vergiftung des Herzens ein und hat gewöhnlich die größtmögliche Höhe erreicht. Die Erscheinungen am ganzen Ventrikel waren dabei genau die gleichen wie an der abgeklemmten Herzspitze; auch hat es sich gezeigt, daß die Veränderungen bei subkutaner und bei intravenöser Injektion des Chloralhydrats genau dieselben waren, obwohl die Anspruchsfähigkeit auf den Einzelreiz bei intravenöser Applikation des Giftes manchmal etwas sank. Meine Beobachtungen über das Verhalten des mit Chloral vergifteten Herzens gegen den konstanten Strom werden durch die Kurven Figur 10 an einem Versuchsbeispiel belegt.

Die normale Herzspitze hat bei meiner Versuchsanordnung auf ungefähr 0,36 Milli-Ampère rhythmische Zuckungen gezeigt (Fig. 10a); auch bei leichten Vergiftungen dagegen waren erst mit doppelt und dreifach so starkem Strom wieder rhythmische Zuckungen auslösbar; schwächere Ströme wurden nur mit einer Schliessungs- und meist auch mit einer Öffnungszuckung beantwortet, während die Anspruchsfähigkeit auf Einzelreiz unverändert erhalten war. Ging die Vergiftung weiter, so verschwand die Rhythmicität auch für die stärksten Ströme und als Reaktion des Herzens erschien während des Durchfliessens des Stromes eine Dauerkontraktion (Kontraktur), wie dies in Kurve c Figur 10 wiedergegeben ist. Da der Muskel nach der Öffnung des Stromes seine ursprüngliche Länge stets wiedergewonnen hat, so darf man in dieser Erscheinung einen wirklichen Kontraktionsvorgang und nicht etwa eine Schrumpfung erblicken.

Auch auf den mechanischen und chemischen Reiz reagiert das chloralisierte Herz nach einiger Zeit nicht mehr mit rhythmischen Zuckungen.

Als mechanischen Reiz habe ich die Erhöhung des Innendruckes verwendet, den ich von der Bauchvene her durch Injektion von 0,6 % Kochsalzlösung bei zugeklemmter Aorta leicht sehr beträchtlich ansteigen lassen konnte; die normale, durch Abklemmung ruhig gestellte Herzspitze reagiert darauf sofort mit einer großen Reihe rhythmischer Kontraktionen, die chloralisierte Herzspitze aber nicht. In einem Falle habe ich die Veränderung schrittweise unter gleichzeitiger Kontrolle der Anspruchsfähigkeit auf Induktionsschläge beobachtet; während bei einem gewißen Grade von Vergiftung trotz stärksten Drucks unter der Lupe keine Kontraktion mehr bemerkbar war, so reagierte doch die Spitze auf den Minimalreiz jedesmal mit einer Kontraktion.

Ebenso kräftig wie die stärksten elektrischen Dauerreize h
oft der chemische Reiz gewirkt, der durch einen auf die He
spitze gelegten Kochsalzkrystall in relativ unschädlicher Weise ei
wirken konnte; erst, wenn die stärksten elektrischen Ströme kei
rhythmischen Kontraktionen mehr auszulösen vermochten, hörte au
die Wirksamkeit des chemischen Reizes auf. Dabei reagierte d
Herz auf den Einzelreiz noch mit relativ guten Zuckungen. W
Harnack[1]), habe ich natürlich in einzelnen Fällen gleichzeitig n
dem Erlöschen der Rhythmicität auf Kochsalzreiz auch ein V
schwinden der Anspruchsfähigkeit auf Öffnungsinduktionsschläge b
obachten können; ich glaube jedoch den positiven Fälllen ei
größere Bedeutung zuschreiben zu dürfen.

Den verschiedenen Dauerreizen gegenüber verhält sich son
die Herzspitze wie auch der abgeklemmte Ventrikel nach Chlor
vergiftung wie ein Skelettmuskel mit seinen Nervenendausbr
tungen. Die Fähigkeit des Herzens, den Dauerreiz gleic
sam in einen periodischen zu verwandeln, geht in d
Chloralvergiftung verloren.

Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse.

Zusammenfassend kann man aussagen, daß durch die Chlor
hydratvergiftung eine Reihe charakteristischer Merkmale der He
bewegung verloren gehen. Es verschwindet die refraktäre Perio
das Gesetz der maximalen Reaktion verliert seine Geltung und d
entsprechend lassen sich leicht Superpositionen durch Extrareize a
lösen und ein echter Tetanus erzeugen. Endlich erlischt die Rhyt
micität des Herzens bei Anwendung von Dauerreizen. Diese V
änderungen der Grund-Eigenschaften des Herzens treten ein, währe
die Anspruchsfähigkeit für elektrische Einzelreize, sowie die E
regungsleitung im Ventrikel normal bleiben, sodaß sich die Herzspi
immer noch als Ganzes auf den wirksamen Minimalreiz hin k
trahiert, und während die Kontraktilität nur wenig herabgesetzt
Von Bedeutung scheint es mir zu sein, daß für fast alle bisher b
schriebenen Vergiftungserscheinungen die Möglichkeit einer E
holung besteht; ein Herz, das Tetanus, Superpositionen gab, das a
starke Ströme keine rhythmischen Zuckungen mehr zeigte, ka
sich bei Aussetzen der Vergiftung wieder völlig erholen: die K
traktionen erreichten wieder normale Höhe, die refraktäre Perio
ihre ursprüngliche Länge, rhythmische Zuckungen erschienen wie

1) Harnack: Engelmanns Archiv 1904, p. 418.

bei der Minimalstromstärke. Die beobachteten Erscheinungen sind also Symptome einer Lähmung, da durch die vorherige Atropinisierung ausgeschlossen ist, daß sich Hemmungswirkungen einmischen.

Einzelne der beschriebenen Reaktionsanomalien sind nun zum großen Teil auch schon nach anderen Schädigungen des Herzens, sowie bei Anwendung verschiedener Gifte beobachtet worden. So haben beschrieben: Verkürzung der refraktären Periode Marey[1]) Burdon-Sanderson[2]), Aristow[3]), Ringer und Sainsbury[4]), Walther[5]), ferner Superposition: Ringer[4]), Cyon[6]), Roy[7]), Langendorff[8]), Walther[5]), endlich Tetanus: Weber[9]), Brandt[10]), Cyon[6]), Aristow[3]), Rouget[11]), Frank[12]), Wernicke[13]), Bottazzi[14]), Walther.[5])

Walther[15]) hat vor mehreren Jahren zusammengestellt, was sich in der Literatur über Anomalien der refraktären Periode, über Abweichungen vom „Alles oder Nichts"-Gesetz, über Superpositionen und Tetanus findet. Ich glaube daher auf eine ausführliche Besprechung der Literatur verzichten zu dürfen. Bei allen Beobachtungen der genannten Autoren handelte es sich um Einzeltatsachen, bei denen der jeweilige Zusammenhang mit den übrigen Herzeigenschaften unberücksichigt blieb und die deshalb auch nicht zu weitergehenden Schlüssen verwertet werden konnten. Bei der Analyse der Chloralvergiftung des Froschherzens legte ich dagegen das Hauptgewicht auf eine möglichst quantitative Feststellung der Beziehungen, die zwischen den einzelnen Grundeigenschaften des Herzens in den einzelnen Stadien der Vergiftung bestehen, um einen Einblick in ihre gegenseitige, funktionelle Abhängigkeit zu erhalten.

---

1) Marey: Des Excitations électriques du coeur. Physiologie expérim. Travaux du laboratoir vol. 2, p. 63.
2) Burdon-Sanderson: Journal of physiol. II, p. 384.
3) Aristow: Du Bois Reymonds Archiv 1879, p. 198.
4) Ringer und Sainsbury: Journal of physiol. 4, p. 350.
5) Walther: Pflügers Archiv LXXVIII, p. 597. 1899.
6) Cyon: Arbeiten aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig. 1866, p. 1.
7) Roy: Journ. of physiol. I, p. 452.
8) Langendorff: Pflügers Archiv LXI, 316.
9) Weber: Müllers Archiv, p. 504.
10) Brandt: Bulletin de l'acad. des sciences de St. Petersbourg. T. 8. col. 422.
11) Rouget: Archive de physiol. 5. série T, 6, p. 397. 1894.
12) Frank: Zeitschrift f. Biologie. XXXVIII. p. 300.
13) Wernicke: Inaugural-Diss. Jena.
14) Bottazzi: Publicazioni de R. istituto di studi sup. Firenze. p. 148. 1897.
15) Walther: Pflügers Archiv LXXVIII, 597. 1899.

In dieser Richtung habe ich auch das Verhalten der Grundeigenschaften des Herzens beim Absterben mit den Veränderungen nach Chloralvergiftung verglichen. Die angewendete Methode schloß sich genau an die bisherige an. Nach Abklemmung der Herzspitze schnitt ich das Herz aus dem Körper heraus, fixierte es wie bisher durch eine Nadel und verzeichnete die durch rhythmische Reizung erzeugten Kontraktionen mittels der Suspensionsmethode. Durch regelmäßiges Befeuchten mit 0,6 % Kochsalzlösung war das Herz vor dem Eintrocknen geschützt. Die Absterbeerscheinungen bei stundenlanger Dauer des Versuches haben mit der Chloralhydratvergiftung gemeinsam, daß die Anspruchsfähigkeit auf Öffnungsinduktionsschläge in günstigen Fällen trotz allmählich fortschreitender Abnahme der Kontraktionsenergie erhalten bleibt. Die refraktäre Periode aber erlitt in zahlreichen, gut übereinstimmenden Versuchen keine wesentliche Veränderung. Das Gesetz der maximalen Reaktion blieb in Geltung und dementsprechend waren Superpositionen und Tetanus mit keinen Mitteln hervorzurufen. Nur die Fähigkeit zu rhythmischer Kontraktion auf konstanten Reiz geht an der einfach absterbenden Herzspitze ähnlich wie bei der Chloralvergiftung verloren, doch auch in dieser Beziehung bestand ein wichtiger Unterschied, da am absterbenden Herzen erst bei einer beträchtlichen Schwächung der Kontraktilität eine Abnahme der rhythmischen Fähigkeit zu bemerken war, während sie bei der Chloralvergiftung schon bei normaler Kontraktilität zu verschwinden beginnt; waren die Kontraktionen beim absterbenden Herzen sehr klein geworden, so rief ein starker Strom auch hier eine Dauerkontraktion hervor.

Als wichtigstes Resultat meiner Beobachtungen am chloralisierten Herzen hat sich von diesem Gesichtspunkte aus ergeben, daß es möglich ist, durch ein lähmendes Herzgift zwei Eigenschaftsgruppen von einander zu trennen, von denen die eine Gruppe allen Muskeln einschliesslich ihrer peripheren Nervenausbreitung [1]) eigentümlich ist, die andere sich hingegen wahrscheinlich nur bei muskulären Organen findet, die auch Nervenzentren enthalten. Bei starker Vergiftung hat sich die Herzspitze wie ein einfacher Muskel mit samt seinen Nervenausbreitungen verhalten, und zwar wie ein Muskel, dessen Reaktionsweise zwischen glatter und quergestreifter Muskulatur steht. Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität waren erhalten. Hingegen hatte die Vergiftung dem Herzen die 3 charakteristischen Merkmale seiner Bewegung geraubt: Die refraktäre Phase, das Alles- oder Nichts-Gesetz und die Fähigkeit der Umsetzung von Dauerreizen in rhythmische.

An andern, zweifellos mit Zentren begabten Organen, welche Rhythmicität und refraktäre Periode zeigen, hat man diese Eigen-

1) Diesen letzteren dürfte die Erregungsleitung zuzuschreiben sein.

schaften auf die Funktion der Zentren zurückzuführen vermocht, so insbesondere bei den Bohrbewegungen des Sipunkulus (v. Uexküll[1]), den Schwimmbewegungen der Medusen (Bethe[2]), am Säugetierdarm (Magnus[3]) und am Herzen von Limulus (Carlson[4]). Während in diesen Fällen eine anatomische Trennung der Zentren von den anderen funktionierenden Teilen die Entscheidung ermöglichte, von welchen Teilen die spezifischen Merkmale der Bewegung abhängen, ist eine solche Entscheidung am Herzen bekanntlich noch nicht geglückt. In Analogie mit den erwähnten Fällen liegt aber die Annahme nahe, daß wir mittels Chloralhydrat, einem Gift, das im allgemeinen Zentren früher lähmt als Nervenfasern und Muskeln, eine funktionelle Ausschaltung der anatomisch nicht abtrennbaren Zentren in der Herzspitze erreicht haben. In der Tat verhält sich der Herzmuskel in der Chloralvergiftung wie ein Darmstück oder wie ein Limulusherz, die man ihrer Zentren beraubt hat: Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität sind in beiden Fällen erhalten, Rhythmicität auf Dauerreiz und refraktäre Periode sind verschwunden.

In diesem Sinne können meine Beobachtungen als Stütze der neurogenen Theorie der Herzbewegung dienen. Denn alle beobachteten Erscheinungen lassen sich ungezwungen als eine Vergiftung nervöser Elemente in der Herzspitze auffassen, von deren Funktion nach der neurogenen Theorie die Besonderheiten der Herzbewegung abhängen.[5]) Die myogene Theorie dagegen wäre zu weit komplizierteren Annahmen gezwungen, um die verschiedene Beeinflussung der beiden Eigenschaftsgruppen im Herzen durch das Gift zu deuten.

1) v. Üxküll: Zeitschrift f. Biologie 44, p. 269. 1903.

2) Bethe: Allgem. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig. 1903.

3) Magnus: Pflügers Archiv Bd. 103, p. 525.

4) Carlson: American Journ. of physiologie. vol. 12, p. 67. 1904 und vol. 12, p. 471. 1905, vol. 13, p. 217.

5) In früherer Zeit nahmen allerdings auch Vertreter der neurogenen Theorie vielfach an, daß die an der angeblich centrenfreien Herzspitze beobachteten Herzeigenschaften der Rhythmicität und der refraktären Periode dem Herzmuskel eigentümlich wären. Seitdem aber auch in der Herzspitze ein dichtes Nervennetz nachgewiesen ist, und auch eingestreute Ganglienzellen wahrscheinlich gemacht sind, liegt kein Grund mehr vor, die Herzspitze als centrenfrei anzusehen.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidell

Ueber die Beziehung der Speichelsekretion zur Verdün des Mageninhaltes.

Von
K. Kress.

Die Angabe von Roth und Strauß[1]), sowie von Pfe und Sommer[2]), daß in den Magen eingebrachte stärkere lösungen dort nicht nur mit dem Blute isotonisch gemacht, so durch eine sog. „Verdünnungssekretion" sogar auf eine noch nied Konzentration gebracht werden, hat sich im Tierexperiment bestätigen lassen. Bönninger[3]) fand, daß im abgebundenen I nur sehr langsame Konzentrationsänderungen vor sich gehen daß unter normalen Verhältnissen eine stärkere Verdünnung durch verschluckten Speichel bedingt ist. Otto[4]) hat dar hiesigen Institut diese Verhältnisse am Hund mit Duoden genau quantitativ untersucht und gefunden, daß starke Salzlös den Magen meist noch hypertonisch verlassen, und daß be Versuchen die Speichelsekrektion mit zur Verdünnung des M inhaltes beitragen kann.

Es erwuchs daraus die Aufgabe, den Mechanismus Speichelsekretion aufzuklären. Da bei den Otto'schen Vers der Hund entweder die Flüssigkeit soff, oder mit der Schlund bekam, so konnte schon hierdurch entweder vom Munde aus, psychisch ein Speichelfluß hervorgerufen sein. Die andere Mö keit war aber die, daß es sich um einen äußerst zweckm Reflex handelte, in der Weise, daß bei der Füllung des Mage hypertonischer Salzlösung die Speicheldrüsen vom Magen aus 1

---

1) Roth u. Strauß, Zeitschr. f. klin. Medizin 37. 144. 1899.

2) Pfeiffer u. Sommer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmokol. 1900 u. Bd. 48. 1903.

3) Bönninger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50. 76. 1903.

4) E. Otto: Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Arch. Path. u. Pharm. 52. 5.—6. Heft. (Dort auch die ausführliche Darstellu Litteratur.)

isch angeregt werden, ihr dünnes Sekret abzusondern, welches in zur Verdünnung des Mageninhaltes beiträgt.

Danach ergab sich die Versuchsanordnung, die Flüssigkeit ekt durch eine Magenfistel in den Magen zu bringen und an schiedenen Speichelfisteln, oder mittels der Ösophagotomie festellen, ob danach die Speicheldrüsen in Tätigkeit treten, oder it.

Ich habe es auf Veranlassung von Herrn Prof. Magnus unterimen, diese Frage zu entscheiden.

Die Versuche wurden ausschließlich an Hunden angestellt. Und r wurde zu den ersten Versuchen eine Hündin benutzt, der außer Magenfistel eine Mundbodenfistel mit den Ausführungsgängen Sublingual- und Submaxillardrüse angelegt war, um die Sekreeinzelner Drüsen beobachten zu können. Derselben Hündin de, da die Mundbodenfistel bald zuheilte, noch eine Parotisfistel eine Mundbodenfistel mit den Sublingual- und Submaxillargängen andern Seite angelegt.

Die späteren Versuche, bei denen es darauf ankam, die Gesamtetion sämtlicher Speicheldrüsen zu beobachten, wurden an Hunden Magenfistel und Ösophagotomie angestellt.

Es wurde daher die erste Hündin nach Zuheilung ihrer Speicheln ösophagotomiert. Jedoch konnte an ihr nur ein Versuch anellt werden, da das Tier bald darauf einging. Die letzten Verle wurden deshalb an einem zweiten Tier wiederholt, das sich ernd in bester Verfassung befand. (Es ist das derselbe Hund, welchem Prof. O. Cohnheim die in der Zeitschr. f. physiolmie Bd. 46, S. 9 geschilderten Stoffwechselversuche anstellte, der mir für diese Versuche im physiolog. Institut freundlichst Verfügung gestellt wurde.)

Sämtliche Operationen sind in liebenswürdiger Weise von Herrn f. O. Cohnheim im hiesigen physiologischen Institut nach wlow's Methodik ausgeführt, wofür ich ihm auch an dieser le bestens danke.

Alle Tiere wurden erst dann zum Versuch benutzt, wenn sie von der Einwirkung der Operation ganz erholt hatten, die ndheilung vollkommen und wieder völliges Wohlbefinden eineten war. Die Tiere, die im übrigen reichlich ernährt wurden, ten vor jedem Versuch mindestens 12 Stunden hungern.

Beim Versuch selbst wurde der Hund in einem Raum aufgestellt, lem möglichst Alles ferngehalten wurde, was seine Aufmerksam- hätte erregen und eventuell psychisch auf die Sekretion hätte

einwirken können. Dann wurde die Speichelfistel sorgfältig *mit* Wasser und Seife gereinigt und darauf mit dem von Pawlow[1]) zur Auffangung des Sekretes angegebenen Glastrichterchen versehen, an welchem ein abnehmbares Glasgefäßchen hing. Durch genügend lange Vorperioden wurde die meist fehlende oder minimale Normalsekretion festgestellt, und dann erst die zum Versuch dienende Flüssigkeit (meist eine 7,1% $MgSO_4$-lösung, nur in einem Versuch 14,25% $MgSO_4$, wie sie auch Otto benutzt hatte) mit einer Glasspritze, oder mit Schlauch und Trichter in den Magen gebracht. Nach jedem Versuch wurde zur Kontrolle durch Necken mit Futter oder Füttern Sekretion hervorzurufen gesucht, um Gewißheit darüber zu erlangen, daß die Fistel gut funktionierte. Auch wurden in gegebenen Fällen zu diesem Zweck eigene Kontrollversuche angestellt.

Nach jedem Experiment wurde einige Tage Pause gemacht, bis sich das Tier von der leichten Darmstörung, die durch die Bittersalzlösung naturgemäß entstand, wieder erholt hatte.

Auf diese Weise wurden 3 gelungene Versuche an der Parotisfistel, 2 an der Submaxillaris-Sublingualisfistel und 3 am ösophagotomierten Tiere angestellt.

Das eindeutige Ergebnis in allen Experimenten war, daß durch das Einbringen von hypertonischer $MgSO_4$-Lösung in den Magen des Hundes in keinem Falle eine reflektorische Erregung der Speichelsekretion hervorgerufen werden konnte.

Bestand vorher keine Sekretion, so trat sie nach Zufuhr der Lösung nicht auf; war vorher schwache Drüsentätigkeit vorhanden, so wurde sie nicht gesteigert.

Daraus folgt, daß in denjenigen Fällen, in welchen beim Hunde eine Verdünnung des Mageninhaltes durch verschluckten Speichel eintritt, es sich um zufällig oder im Munde selbst angeregte Speichelsekretion handelt, und daß ein Reflex von Magen auf die Speicheldrüsen dabei nicht beteiligt ist.

---

1) Pawlow, Ergebn. d. Physiologie I. 1. S. 252. 1902.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle (Saale).

Untersuchungen
ie Wirkungsweise einiger sekundärer Amine der Fettreihe ıre Beeinflussung durch Einführen von Atomkomplexen der aromatischen und aliphatischen Reihe.

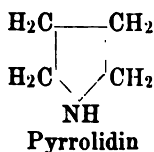
Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt,
Privatdozenten und Assistenten des Instituts.

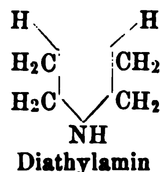
i meinen Arbeiten[1]) über die zyklischen Imine und)erivate bin ich auf gewisse Verschiedenheiten in der Intener physiologischen Wirkung aufmerksam geworden, welche ı bedingt sind, daß sowohl der Bau des Ringes von Einfluß auch die Struktur des den Wasserstoff der Imidgruppe ere Phenylmethylen-Restes. Bei der nahen Beziehung, welche ən diesen ringförmigen Iminen und den sekundären Aminen ttreihe bestehen, mußte es von Interesse sein, festzustellen, die entsprechenden Veränderungen zu analogen Unterschieden physiologischen Wirkung führen.

I. Diaethylamin.

s Ausgangsprodukte für meine Untersuchungen wählte ich st das Diaethylamin und Dipropylamin. Das erstere əh bereits früher untersucht[2]), da es dem Pyrrolidin vom rchemischen Standpunkte ähnlich konstituiert ist:



Pyrrolidin



Diathylamin

Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900. — Ztschr. f. physiol. Bd. 53. 1904.

Archives internat. de Pharmacodyn. Bd. 8. 1901.

Ich fand damals am Kaninchen, daß das Pyrrolidin eine dem Piperidin analoge Giftwirkung äußert, wenn auch die krampferregende Eigenschaft des Piperidins weniger zum Ausdruck kommt. Am Frosche waren die Wirkungen beider die gleichen: centrale Lähmung und Schädigung der peripheren motorischen Nervenendigungen. Diaethylamin hingegen war am Kaninchen selbst in einer Dosis von 4 gr ohne akute Wirkung, als es in neutraler Lösung innerlich gereicht wurde. Neuerdings habe ich bei subkutaner Injektion der Lösung des Chlorhydrates eine heftige Wirkung beobachtet.

6. Juli: Kaninchen 1850 g erhält 10 h V. 2,7 g Diaetylaminchlorhydrat (Mol. Gew. 109) in 10 ccm Wasser gelöst unter die Rückenhaut. Nach wenigen Minuten: Steigerung der Reflexe; bald (10 h 15) wird das Springen ungeschickt, deutliches Taumeln beim Versuch zu springen; 10 45: Überwiegen des Betäubungszustandes; 11 h: Völlige Betäubung. 12 h Tod.

Am Frosche war 0,05 g des Chlorhydrates in 0,5 ccm Wasser gelöst in den Kehllymphsack injiziert ohne jede Wirkung; auf Injektion von 0,5 g war eine vorübergehende Wirkung zu beobachten; mühsames Umdrehen aus der Rückenlage; schon nach 2 Stunden völlige Erholung.

An einer weißen Maus (15 g) waren bereits nach Injektion von 0,025 g heftige Krämpfe zu beobachten, die bald zum Tode führten; 0,01 g war ohne jede Wirkung. In seiner Toxizität unterscheidet sich Diaethylamin nicht erheblich vom Dimethylamin, über welches Untersuchungen von E. Nebelthau[1]) vorliegen, welcher fand, daß 0,09 Dimethylaminchlorhydrat am Frosche noch ohne Wirkung ist. Beim Kaninchen entwickelte sich nach Eingabe von 4 g als salzsaures Salz ein dyspnoischer Zustand, später Schlaffheit. Im ganzen ist die zentral betäubende Wirkung beim Dimethylamin weniger ausgesprochen. Dagegen habe ich die von Nebelthau beim Dimethylamin beobachtete Erregung selbst an der Katze nicht auftreten sehen, als ich 0,5 g Diaethylaminchlorhydrat subkutan injizierte.

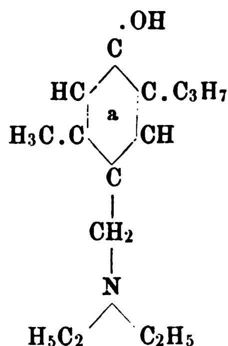
a) Thymylmethylen diaethylamid (Mol. G. 235).

Läßt man Diaethylamin, Thymol und Formaldehyd in molekularen Mengen auf einander einwirken in Gegenwart von alkoholischem Kali, so entsteht eine feste Verbindung, die sich bei vorsich-

1) Archiv f. experim. Pharm. u. Path. Bd. 36, S. 465, 1895.

igem Wasserzusatze zum Reaktionsgemische in derben Krystallen ıbscheidet. (Sp. 86° nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verlünntem Alkohol.)

0,2883 g Sbst.: 15,3 ccm N (27° 765 mm).
Für $C_{15}H_{25}NO$ berechnet: N 5,95%
" " gefunden: " 5,90%.



Die neue Base wurde an mittelgroße Kaninchen in tägchen Dosen von 1 g verfüttert, ohne daß sich akute Störungen emerkbar machten. Im Harn erscheint eine gepaarte Glykuronsäure, ie in den basischen Bleiniederschlag übergeht; eine sonstige Veraderung an der Base habe ich nicht feststellen können, da das urch Säurespaltung erhaltene Spaltungsprodukt nicht krystallisierte.

Eingabe von 3 g bei einem Kaninchen von 1600 g führte einen ftigen Krampfanfall herbei, von dem sich das Tier aber erholte; e Art der Wirkung erinnerte an die der früher von mir beschrienen zyklischen Imine mit dem Thymylmethylen-Reste, ohne jedoch inzlich mit jener übereinzustimmen. Vor Allem trat viel leichter rholung ein als z. B. im Falle der entsprechenden Verbindung des peridins. Gibt man kleinere Dosen, so kommt es zu einem Zunde hochgradiger Erregtheit mit sehr beschleunigter Atmung; kurz ı Vergiftungsbild, das erheblich von dem früher bei den zyklischen in-Derivaten beobachteten abwich. Bei einem Kaninchen (1850 g) nügte schon die subkutane Injektion von 0,5 g Thymylmethylenaethylamid in Öl gelöst, um vorübergehend einen solchen Zustand rbeizuführen. Diese Menge des Chlorhydrates von Diaethylamin ol. G. 109) ist noch ohne Wirkung, trotz des kleineren Moleküls. ıch an der Maus kommt die wesentlich stärkere Wirkung zum ısdruck; bereits 0,01 g führten bei subkutaner Injektion den Tod ter heftigen Krämpfen herbei. Der Ersatz des H der Imidgruppe

des Diaethylamins durch den Thymylmethylen-Rest hat demnach die Giftigkeit um das ca. vierfache gesteigert. Es ergiebt sich somit dasselbe Resultat wie bei den entsprechenden Derivaten des Piperidins.

Nebelthau hat zuerst ein Derivat des Diaethylamins unter sucht, in welcher der Wasserstoff der Imidgruppe durch das Radika der Benzoësäure ersetzt ist, das Diaethylbenzamid $C_6H_5CON(C_2H_5)_2$ und gefunden, daß die narkotische Wirkung des Benzami dadurch zurücktritt, während ein der Wirkung des Ammoniaks ode Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex sich einstellt. Di diese Wirkung bedingende Menge Diaethylbenzamid war allerding eine ganz erhebliche, nämlich 3 g subkutan bei einem 1500 schweren Kaninchen. Da nach meinen Erfahrungen bereits 2 Diaethylaminchlorhydrat diese Wirkung äußert und die Molekula gewichte 153 bzw. 109 betragen, so wird man aus der an sich be merkenswerten Beobachtung Nebelthaus den Schluß ziehen müsse daß der Ersatz des H der Imidgruppe des Diaethylamins durch da Radikal der Benzoësäure die physiologische Wirkung nicht verstärk Während Nebelthau von den ein Hydroxyl am Benzolkern tr genden Amiden nur das Salicylamid $C_6H_4OHCONH_2$ untersuc hat, liegt aus neuerer Zeit eine Untersuchung von P. Harras vor, der das Salicylaethylamid und das Salilcydiaethylami $C_6H_4OHCON(C_2H_5)_2$ untersucht hat. Namentlich letzteres hat f unsere Betrachtung Interesse. Die hier beschriebenen Wirkunge entsprechen vollständig den von mir beim Thymylmethylendiaethy amid beobachteten. Der prinzipielle Unterschied bei beiden Verbi dungen besteht ja auch nur darin, daß in dem einem Falle ei CO-, in dem anderen eine CH_2-Gruppe den Benzolrest mit de Diaethylaminrest verbindet. Gemeinsam ist beiden das Hydrox am Benzolkern, welches offenbar in ähnlicher Weise, wie ich für das Thymotin-Piperidid gezeigt habe, die Steigerung der Wir samkeit des Diaethylamins bedingt. Für diese Auffassung spric auch die von Harras gemachte Beobachtung, daß die Einführu einer Methyl-Gruppe in das Hydroxyl des Salicyldiaethylamids d Wirkung noch verstärkt.

Mit Rücksicht auf die von mir gefundene Beeinflussung d Wirkung des Thymotinpiperidids durch das Besetzen der noch frei O-Stellung zum Hydroxyl, habe ich auch im Falle des Diaeth amins versucht zu Verbindungen zu gelangen, in denen die reaktio

1) Archives Internat. de Pharmakodynamie Bd. XI, S. 431 ff. 1903.

fähigen Stellen am Benzolring besetzt sind, jedoch bisher ohne Erfolg; beim Einwirkenlassen von Dibromkresylbromid auf zwei Moleküle Diaethylamin gelangte ich zu einem Reaktionsprodukt, das nicht krystallisierte.

Harras hat weiter das Diaethylamid der Zimmtsäure untersucht und auch hier in einem Versuche am Kaninchen nach Eingabe von 2 g besonders Krämpfe beobachtet. Hier ist es offenbar der Allylrest CH=CH am Benzolring, welcher verstärkend wirkt auf den durch die CO-Gruppe getrennten Diaethylamin-Rest: $C_6H_5 \cdot CH = CH—CON(C_2H_5)_2$.

Aus der Reihe der Fettsäuren hat P. Harras nur die Valeriansäure untersucht und auch bei ihrem Diaethylamid ein den bisher besprochenen Derivaten durchaus ähnliches Wirkungsbild beobachtet. Hier soll mehr das Bild der Narkose vorherrschen, besonders nach Ablauf der Krämpfe.

Von den niederen Homologen der Valeriansäure hat nur die Propionsäure eine Berücksichtigung gefunden, insofern ihr Hydroxyl-Derivat, die Milchsäure, noch untersucht wurde. Das Lactdiaethylamid führte in einem Versuche am Kaninchen (5 ccm subkutan) ebenfalls heftige Krämpfe herbei. Ob auch kleinere Dosen versucht wurden, wird nicht angegeben.

Unlängst haben die Beobachtungen von P. Harras eine Eiweiterung durch die Mitteilung von H. Kionka[1]) erfahren. Er konnte die Befunde von Harras bestätigen und fügt noch einen Versuch an einer Katze hinzu, die nach subkutaner Injektion von 0,5 g Valerdiaethylamid ein heftiges Erregungsstadium zeigte.

Als wirksam erwies sich in Kionka's Versuchen auch Valerdipropylamid, als unwirksam aber Valerdiamylamid.

Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die Intensität der Wirkung dieser Amide durch die Konfiguration des der Carbonyl-Gruppe benachbarten Atomkomplexes bestimmt wird, war es wünschenswert, die niederen Homologen in der Fettsäurereihe auf ihr Verhalten in dieser Hinsicht zu prüfen. Mit Ausnahme des der Ameisensäure entsprechenden Derivates, das die Struktur $H \cdot CO \cdot N \cdot (C_2H_5)_2$ haben müßte, sind die Derivate der Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure leicht darzustellen, wenn man Azetyl-, Propionyl-, Butyrylchlorid auf zwei Moleküle Diaethylamin (oder die Homologen) einwirken läßt. Bei Verwendung von Äther als Lösungsmittel scheidet sich chlorwasserstoffsaures Dialkylamin aus, und das Filtrat

1) Archives de Pharmacodyn. Bd. XIII. S. 232 ff. 1904.

enthält die gesuchte Verbindung, die man durch Verdunsten d Äthers und Fraktionieren gewinnt.

b) Versuche mit Azetyldiaethylamid (Mol. Gew. 11! $H_3C \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$.

Kaninchen (1950 g) erhält 2,8 g subkutan 10 h V. Nach wei gen Minuten: Steigerung der Reflexe; allmählich entwickelt si Taumelzustand, der besonders beim Springen auffällt und Stund lang anhält. Gegenüber dem Diaethylamin ist die Wirkung ei schwächere, wie aus dem Vergleich des oben mitgeteilten Ve suches hervorgeht.

Bei der Maus waren 0,03 g noch ohne Wirkung; 0,05 g rief heftige Krämpfe hervor.

Beim Frosche waren erst 0,2 g von deutlicher Wirkung.

Es zeigen diese Versuche, daß die Einführung des Azetylrest in das Diaethylamin die Wirkung abschwächt und zwar in gleich Weise beim Warmblüter und Kaltblüter.

c) Propionyldiaethylamid (Mol. Gew. 129) bewirkte bei Frosche schon in einer Dosis von 0,04 g völlige Lähmung; bei d Maus traten auf subkutane Injektion von 0,02 g heftige Krämpfe au

d) Butyryldiaethylamid (Mol. Gew. 143) war in Dosen vo 0,04 g bzw. 0,025 g am Frosch bzw. Maus wirksam.

e) Valeryldiaethylamid*) (Mol. Gew. 157) wirkte bereits i Mengen von 0,05 g bzw. 0,025 g.

In Versuchen am Kaninchen blieb Propionyldiaethylamid erhel lich hinter der Wirkung des Valerylderiates zurück; das Butyry Derivat kam jenem schon näher. Es erscheint nicht ausgeschlosse daß die höheren Homologen der Valeriansäure in noch höhere Grade die Wirkung des Diaethylamins verstärken werden, wen man ihre Reste in die Imidgruppe des Diaethylamin einführte.

II. Dipropylamin.

Über die Wirkung des Dipropylamin liegen keine Untersuchu gen vor. In Versuchen, an Fröschen stellte ich fest, daß die Wi kung des Chlorhydrates eine etwa 10 mal so starke ist als die d Diaethylamins. Bereits 0,01 g bewirkten eine wenn auch vorübe gehende Lähmung. Auch bei der Maus war die Wirkung erhebli stärker, wenn sie auch nicht das 10fache der des Diaethylami betrug.

---

*) Originalprodukt der Farbwerke Höchst a. M.

Ein Kaninchen zeigte bereits nach 0,3 g subkutan hochgradige lufgeregtheit, beschleunigte Atmung.

Besonders instruktiv war das Vergiftungsbild bei einer Katze 1800 g), das sich nach Injektion von 0,34 g HCl-Dipropylamin in ccm Wasser gelöst entwickelte; es glich nämlich vollständig dem on Kionka[1]) bei Valerdiaethylamid beobachteten. Das Tier lief ammernd umher, kletterte an den Stäben der Wände des Käfigs erum; Sprünge heftig; Dyspnoë, Speichelfluß. Nach ca. 3 Stunden at Beruhigung ein.

Durch Kondensation von Dipropylamin, Formaldehyd, Thymol elangte ich zum Thymyl-methylen-Derivate, welches in stumpfen ladeln krystallisiert und den Schmelzpunkt 76° zeigt.

0,1715 g Sbst.: 8,5 ccm N (27°, 764 mm).
Für $C_{17}H_{29}NO$ berechnet: N 5,32 %
" " gefunden: N 5,50 "

Die neue Base zeigte etwas stärkere Wirkung als die entprechende aus Diaethylamin; eine Maus ging bereits nach 0,005 g ubkutan unter heftigen Krämpfen zu Grunde; eine wesentliche 'erstärkung der Wirkung des Dipropylamins wird durch Einführung es Thymylmethylen-Restes nicht hervorgebracht. Am Kaninchen rzeugte länger fortgesetzte Darreichung der Base Durchfälle. Im Iarn der Tiere erscheint eine gepaarte Glykuronsäure.

Subkutane Injektion von 0,6 g der Base führt ein Erregungstadium herbei, das dem durch Dipropylamin selbst in kleinerer)osis erzeugten ähnlich ist. Eine Verstärkung der Wirkung des)ipropylamin durch Einführung des Thymylmethylen-Restes ist auch eim Kaninchen nicht zu konstatieren.

Die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-Derivate sind ebenfalls heftige Krampf erregende Körper, entsprechend dem Valeryl-diproylamid. 's ist bemerkenswert, daß Einführung von Acetyl hier nicht die Virkung des Dipropylamins abschwächt, wie im Falle des Diaetylmins.

III. Diisobutylamin.[2])

Diisobutylaminchlorhydrat zeigt eine noch stärkere Wirkung ls Dipropylamin. Am Frosche rief subkutane Injektion von 0,016 nhaltende Betäubung hervor. Auch bei Maus und Kaninchen ist

1) l. c. S. 235.

2) Ein Butylamin isolierten Gantier & Morgues (Compt. rend. 107. 1889) us Leberthran; es zeigte an Ziegen Benommenheit und Erbrechen. cit. nach chorlemmer-Roscoe's Lehrb. d. Chemie Bd. IX. 1900.

die Wirkung erheblich stärker als beim Dipropylamin, aber ih analog.

Katze 2200 g erhält 12 h 0,5 g Diisobutylaminchlorhydrat sub kutan; nach wenigen Minuten heftiges Zittern, unruhiges Umher laufen, hohe Sprünge, die mit Krampfanfall enden; allmählich ent wickelt sich ein Betäubungszustand, in dem 12 h 55 der Tod eintritt

Durch Kondensation von Diisobutylamin mit Thymol und For maldehyd erhielt ich das Thymylmethylen-Derivat vom Sp. 92 (Mol. G. 291)

0,3671 g Sbst.: 15,6 ccm N. (24,5 °, 767,5 mm)
Für $C_{19}H_{23}NO$ berechnet: N 4,77 %
= = gefunden: N 4,80 %

Diese Base zeigte ein völlig abweichendes Verhalten; so wohl an Kalt- als an Warmblütern war die akute Wirkung seh gering. 0,06 g konnten einer Maus injiziert werden, ohne irgen eine Wirkung hervorzurufen. Aus Dibromkresylbromid und zwe Molekülen Diisobutylamin hatte ich eine zwei Atome Br im Benzo ring enthaltende Base erhalten, welche bei 58 ° schmilzt; sie zeigt ebenfalls keine akute Wirkung, als 0,1 g einer Maus injiziert wurden

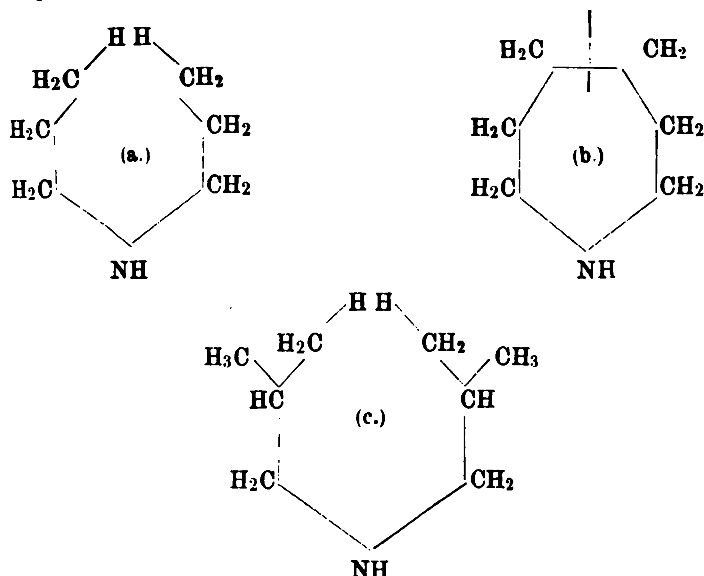
Ganz anders war das Verhalten der Kondensationsprodukte de Diisobutylamins mit aliphatischen Säureresten. Von Acetyl dibutylamid (Mol. G. 171) wirkte bereits 0,03 g gleich dem Valeryl diaethylamid bei der Maus heftig krampferregend, beim Frosch lähmend. Am Kaninchen trat nach Injektion von 0,8 g Acetyl diisobutylamid ungemein heftige Wirkung ein, mit späterer Erholung Jedenfalls setzen die Radikale der aliphatischen Säuren nicht die Intensität der Wirkung des Diisobutylamins herab, die ja an sich schon beträchtlich ist.

Für das abweichende Verhalten der Phenyl-methylenderivate des Diisobutylamins scheinen mir folgende Momente geeignet, eine Erklärung zu geben.

Dipropylamin (a) ist vergleichbar mit den neuerdings von C. Jacobj, Hayashi und Szubinski[1]) pharmakologisich geprüften Zyklohexmethylenimin (b) und ist schwächer wirksam. Mit dem ringförmigen Imin ist aber auch das Diisobutylamin (c) zu vergleichen. Stellen wir uns hier eine Ringschließung vor, so ge langen wir zum 2,5 Dimethyl-Zyklohexamethylenimin

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 50. 1903.

[N]ach den beim Piperidin gemachten Erfahrungen müßte dieser [K]örper giftiger sein, als das nicht methylierte; es sei nur erinnert [a]n Trimetylpiperidin, Coniin, Copelldin, α-Methyl-piperidin Für Copellidin und Coniin konnte ich nachweisen*), daß Ersatz des



H H
H_3C H_2C CH_2 CH_3
HC (c.) CH
H_2C CH_2
NH

H der Imidgruppe durch den Thymyl-methylen-Rest die Giftwirkung vermindert. In analoger Weise könnten beim Thymyl-methylen-Diisobutylamid die endständigen Methylgruppen die Giftwirkung des entsprechenden Dipropylamids herabsetzen.

IV. Diisoamylamin.

Als den am stärksten wirksamen Körper dieser Reihe habe ich das Diisoamylamin [1]) kennen gelernt, dessen Chlorhydrat bereits in Mengen von 0,006 g bei Fröschen völlige und anhaltende Lähmung herbeiführt und auch am Warmblüter von äußerst starker Wirkung ist. 0,24 g lösten bei einem großen Kaninchen von 2800 g nach 15 Minuten einen starken Krampfanfall der Kaumuskeln aus und heftige allgemeine Erregung und Dyspnoe. Nach etwa zwei Stunden gingen die Erscheinungen vorüber. Drei Tage später zeigte dasselbe Tier nach Injektion von 0,32 g alsbald heftige Krämpfe; bald überwog das Bild der Narkose, die aber keine vollständige war;

*) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 53, S. 284 ff. 1904.

1) Inaktives Amylamin wurde auch im Leberthran gefunden (cf. l. c.); es steigerte erst die Erregbarkeit und führte den Tod unter Krämpfen herbei.

nach zwei Stunden trat Erholung ein. Das Vergiftungsbild, welche Herr Geheimrat Harnack mit anzusehen die Güte hatte, entsprac durchaus dem von P. Harras und H. Kionka beim Valery diaethylamid eingehend beschriebenen. Nur sind bei diesem Körp größere Dosen erforderlich, um ein gleich schweres Intoxikationsst dium herbeizuführen. Während vom Diisoamylamin (Mol. 193) 0,32 genügten, um jene schwere Vergiftung zu erzeugen, waren von Val (Mol. Gew. 157) 0,4 g bei einem wesentlich kleineren Tiere erford lich, um das Erregungsstadium hervorzurufen. Als das n Diisoamylamin vergiftete Tier vier Tage später 1 gr Valyl subkut erhielt, zeigte es genau die gleichen schweren Erscheinungen, leg sich auch schließlich zur Seite, erholte sich aber nicht wieder.

Die hier behandelte Amidwirkung erinnert in manchen Punkt an die Apomorphinwirkung am Kaninchen, welche von E. Ha nack[1]) eingehend studiert worden ist. Die Erregung, welche hi schon mit ca. 8 mg hervorgerufen wird, ist freilich eine noch v hochgradigere.

Beim Diisoamylamin gelang mir die Einführung von Rest der aromatischen Reihe nicht.

Die Derivate aus der aliphatischen Reihe zeigten bei Kal und Warmblütern ein verschiedenes Verhalten. Währe Frösche durch die Dosis 0,03 in völlige Lähmung verse wurden, war diese verhältnismäßig große Dosis bei der Maus no ohne Wirkung; auch Kaninchen waren weniger empfin lich gegenüber den Diisoamyl-Derivaten, als gegen die Is butyl-, Propyl- und Aetylamin-Derivate. Je größer der alipt tische Säurerest im Molekül war, um so geringer war die Wirkun es entspricht dies den Erfahrungen, die bereits P. Harras u H. Kionka gemacht haben.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen ist vor allem das Ei bemerkenswert, daß die Amidwirkung durch verschiedene Ato komplexe verursacht werden kann, wenn sie einen Wasserstoff ein sekundären Amins ersetzen, daß aber die Intensität der Wirku ferner davon abhängig ist, welche anderen Atome oder Atomko plexe die beiden anderen Valenzen des Stickstoffs binden.

Prinzipiell scheinen die kettenförmigen Imine auch in ihr Derivaten sich den zyklischen analog zu verhalten, wenn auch (Qualität der physiologischen Wirkung Abweichungen erkennen lä

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharmacol. Bd. II. S. 452. 1874.

IX.

Aus der Medizinischen Klinik in Straßburg.

Zur Kenntnis der Behandlung akuter und chronischer Kreislaufstörungen.

Von
Dr. G. Schwartz,
Assistent der Klinik.

Als durch die Beobachtungen Rombergs[1]) und seiner Mitırbeiter festgestellt war, daß die im Gefolge von Infektionskrankıeiten entstehenden Kreislaufstörungen teils auf Schädigung des Ierzens teils auf Lähmung der Gefäße beruhen, machte sich sofort ıuch das Bestreben geltend, die Behandlung dieser Zirkulationsstörungen nach rationellen Grundsätzen zu gestalten.

Bisher wurden die zur Verbesserung des Kreislaufs benutzten ırzneimittel und Einwirkungen ohne Rücksicht darauf verwandt, b sie das Herz oder die Gefäße beeinflussen. Und doch könnte ieserUnterschied eventuell eine sehr erhebliche Bedeutung gewinnen, enn es würde irrationell sein, bei Herzschwäche ein vasomotorisches littel und bei Gefäßlähmung eine Substanz zu verabreichen, die das erz kräftigt.

Von diesem Standpunkt ausgehend hat Päßler[2]) Kaninchen elche mit Pyocyaneus-, Diphtheriebazillen oder Pneumokokken inziert waren und zu collabieren begannen, verschiedene auch am enschen gebräuchliche Arzneimittel (Digitalis, Kampher, Coffeïn, lkohol, Coriamyrtin) gegeben und gesehen, daß diejenigen den nkenden Blutdruck am besten erhöhten, welche die Erregbarkeit s vasomotorischen Zentrums steigern. Das stimmte also vollkommen erein mit dem Ergebnis der Tierversuche, welche gezeigt hatten, ıß am Ende einer schwersten Infektion mit den oben genannten ikroorganismen das Versagen des Kreislaufs auf Lähmung des ısomotorischen Zentrums beruht.

---

1) Arch. für klin. Medizin Bd. 64, S. 652.

2) Päßler, ebenda, S. 715.

Der Krankenbestand unserer Klinik gestattete, Art und Behandlung von Kreislaufschwäche bei Kranken genauer zu verfolgen, welche nicht an eigentlichen Herzkrankheiten litten. Ich wurde von Herrn Prof. Krehl aufgefordert, solche Beobachtungen anzustellen. Uns erschien diese Untersuchung nicht überflüssig. Das Tierexperiment in der Pathologie wird auch dann, wenn seine Ergebnisse sich ihrer Natur nach auf den Menschen übertragen lassen, unter allen Umständen in zweifacher Hinsicht von den Beobachtungen am kranken Menschen verschieden sein: einmal ist der Eingriff am Tier in der Regel viel gewaltsamer als die Ereignisse am Menschen und ferner schafft die Natur an diesem sehr viel größere Variationen in der Ausführung der Versuche. Päßler (l. c.) hat — und die technische Notwendigkeit dieser Maßnahme legt er selbst dar — seinen Kaninchen außerordentliche Gaben von Mikroorganismen einverleibt, damit der Tod in 24—72 Stunden einträte. Dadurch wurde ein starker und prägnanter Einfluß auf den Kreislauf geschaffen. Aber es konnte demgemäß auch lediglich der Einfluß von Arzneimitteln auf diese schwersten Zustände studiert werden, welche im wesentlichen dem Tode kurz vorangingen.

Wir haben zunächst die Zustände von Kreislaufschwäche beobachtet, die unter den verschiedensten Umständen sich finden, ohne daß eine eigentliche Herzkrankheit vorlag. Wodurch sind sie charakterisiert? Es gibt vorerst kein anderes Anzeichen für sie, als „daß bei ihnen derPuls nicht gut ist“. In der Regel erscheint uns ein solcher Puls klein, weich und wenig voll, meist beschleunigt, vielfach unregelmäßig und ungleichmäßig. Es wird zunächst unglaublich erscheinen, daß man in unserer Zeit der instrumentellen Beobachtungen nicht „präzisere“ Angaben macht. Aber es gibt keine besseren. Für den Kreislauf kommt alles auf das Schlagvolumen des Herzens in der Zeiteinheit (Sekundenvolumen) und auf den Blutdruck an. Letzteren können wir jetzt sehr genau bestimmen. Für die Feststellung des Sekundenvolumens haben wir leider keine Methode; wer sie findet, wird die Erforschung des Kreislaufs wirklich fördern. Vorerst vermögen wir die Größe des Sekundenvolumens nur ganz indirekt zu erschließen aus den gewöhnlichen Pulsqualitäten unter Berücksichtigung der Schwankungen des Blutdrucks. Sphygmo- und Tachographie sind zunächst nicht imstande, uns für diese Aufgabe wesentlich zu helfen.

Recht wichtig erscheint es, nicht der Höhe des Blutdrucks allein zu großen Wert zuzusprechen. Tatsächlich kann bei gleichem Blutdruck das Sekundenvolumen und damit die Zirkulationsgröße sehr

hieden sein und v. Basch[1]), S. Frenkel[2]), Hensen[3]), so- Sahli[4]) haben schon speziell hervorgehoben, daß auch bei no- h schlechtem Kreislauf der maximale arterielle Druck sich an beren Grenzen der Norm zu halten vermag. Offenbar arbeitet asomotorische Selbstregulation des Blutdrucks auch unter krank- n Verhältnissen äußerst sorgfältig.

Wir haben an Kranken, an denen die oben genannten Verände- n des Pulses gegeben waren, den maximalen Blutdruck nach der Rocci'schen Methode mit der v. Recklinghausen'schen breiten hette gemessen; als Manometer diente das zum Gärtner'schen neter gehörige bequeme Quecksilbermanometer. Wir haben, falls ruckunterschied zwischen beiden Armen gefunden wurde, immer m Arm gemessen, der den höheren Druck aufwies, geringe Diffe- n von 5—15 mm wurden öfters konstatiert. Außerdem haben wir sämtliche anderen Qualitäten des Pulses genau beobachtet.

Zur Anwendung kamen bei Kreislaufstörungen in Infektions- kheiten (Pneumonie, Typhus, Sepsis usw., Tuberkulose) her, Coffeïn, Digalen, Aether subkutan, in wenigen Fällen en intravenös; einige Male gaben wir Moschus, Alkohol Sherry), Digitalisinfus. Nebenher wurde auch der Einfluß Kamphers und der Digitalis (Pulver oder Infuse, auch Digalen) esunden und bei Kranken mit chronischer Herzinsuffizienz be- tet. Die Messungen wurden in den akuten Kreislaufstörungen fektionskrankheiten, bei denen eine rasche Wirkung des Mittels ft werden durfte, öfters vorgenommen (alle 15—30 Minuten mehrere Stunden hindurch; in späteren Beobachtungen zu- n weniger oft, alle ein bis mehrere Stunden). In den Fällen, lenen das Mittel mehrere Tage hintereinander fort gegeben e, begnügte ich mich mit 2 Messungen am Tage möglichst zu lben Zeiten und unter Beobachtung der bekannten Vorsichts- egeln (Beruhigung des Untersuchten, mehrere Messungen reinander). Differenzen von 5 mm und weniger wurden ganz rücksichtigt gelassen; wahrscheinlich wären in manchen Fällen größere Differenzen bis zu 10—15 mm zu vernachlässigen, weil ohl durch andere Ursachen oder durch die Fehlergrenzen der ode bedingt sein können. Nach Hensen (l. c.) und Gumprecht[1]) nen bei Gesunden Schwankungen von 10—15 mm ohne beson-

---

1) v. Basch, Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 179.
2) Frenkel, S., Arch. f. klin. Mediz. 46, S. 542.
3) Hensen, Arch. f. klin. Mediz. 67. S. 436.
4) Sahli, Kongr. f inn. Med. 1901. Verhandl. S. 45.

dere Veranlassung in kurzer Zeit und Tagesdifferenzen von 20 mm vor. Bei Zirkulationsstörungen soll gelegentlich der Blutdruck sehr erheblich wechseln.

Typhus.

In 3 Fällen von Typhus abdominalis (mit Blutdruck von 105 bis 110mm) wurde Digalen 2mal 0,3 pro die gegeben bis zu 1,2—9,9mg. Dabei blieb der Blutdruck unverändert, die Pulsfrequenz nahm um 4—24 in der Minute ab; die Qualität des Pulses besserte sich in zwei Fällen (bessere Füllung des Pulses).

In zwei Fällen mit bedrohlicherer Herzschwäche (Blutdruck 95 bis 105mm) wurden 13 Injectionen von Digalen à 0,3mg gegeben. Der Blutdruck blieb nach 9 Injectionen unverändert, nach 3 stieg er um 8 bis 18mm, nach einer nahm er um 9mm ab. Die Pulsfrequenz blieb 8mal unverändert, 4mal nahm sie um 6—10 in der Minute zu, einmal um 8 ab. Die Pulsqualität besserte sich in sieben Fällen, in sechs blieb sie unverändert; die Besserung bestand in Regularisierung oder größerer Fülle des Pulses. Der Blutdruck blieb bei Besserung der Pulsbeschaffenheit 5mal unverändert, 2mal nahm er zu.

In einem weiteren Fall mit Collaps und Trachealrasseln (Blutdruck 105) blieb nach intravenösen Injektionen von 1,5mg Digalen der Druck einmal unverändert, einmal sank er um 10mm, Pulsfrequenz und Pulsqualität blieben unbeeinflußt. — Bei zwei Typhusreconvalescenten mit recht kleinem Puls (Blutdruck 83—100mm) blieb nach Digitalisinfus (0,3 pro die bis zu 3,0) der Blutdruck unverändert. Die Pulsfrequenz ging um 10—40 in der Minute herab, die Pulsqualität blieb unverändert.

In vier Fällen (Blutdruck 85—95, einmal 140) wurden im Ganzen 8 Injectionen von 20 Proz. Kampheröl 1—2 Spritzen) gegeben. Darnach nahm der Druck 4mal zu um 10—14mm, 4mal blieb er unverändert. Die Pulsfrequenz blieb 6mal unverändert, einmal nahm sie um 20 ab, einmal um 18 zu. Die Pulsqualität blieb 5mal unverändert, 3mal wurde sie besser (bessere Fülle). Der Druck nahm bei Besserung der Pulsqualität 2mal zu, einmal blieb er unverändert.

In vier weiteren Fällen (Blutdruck 50—125mm) wurden 19 Injektionen von Coffeinum natrio-benzoicum (0,2—0,4) gegeben. Der Druck nahm 3mal zu um 6—10mm, 16mal blieb er unverändert. Die Pulsfrequenz nahm 4mal um 6—18 in der Minute zu, einmal um 8 ab, 14mal blieb sie unverändert. Die Pulsqualität besserte sich 3mal (bessere Fülle), 16mal blieb sie unverändert. Die Besserung der Pulsqualität erfolgte 2mal unter Ansteigen des Druckes, 1mal unter Gleichbleiben.

In einem Fall bewirkten zwei Ätherspritzen Besserung der Pulsfülle, Herabgehen der Pulsfrequenz um 26 bei nicht meßbar niedrigem Blutdruck.

Pneumonie.

In fünf Fällen von croupöser Pneumonie (90—110mm Blutdruck) wurden 13 Injektionen von Digalen 0,3mg subkutan gegeben. Der Blutdruck nahm dabei 6mal um 6—18 zu, 7mal blieb er unver-

1) Gumprecht, Ztschr. f. klin. Med. 39, S. 377.

ndert. Die Pulsfrequenz blieb 9mal unverändert, 3mal nahm sie um ;—12 in der Minute zu, 1mal um 12 ab. Die Pulsqualität besserte ich 10mal (Regularisierung, bessere Fülle), 3mal blieb sie unverändert.)er Druck nahm bei der Besserung der Pulsbeschaffenheit 3mal zu, mal blieb er unverändert. — Zwei Fälle (115—170 mm Blutdruck) be- :amen 1,5—2mg Digalen intravenös. Der Blutdruck nahm einmal um 1mm zu, einmal blieb er unverändert, ein 3.mal ging er um 15mm ierunter. Pulsfrequenz nahm um 4—12 zu, die Pulsqualität besserte ich einmal unter Druckerhöhung. Zweimal Exitus nach einer Stunde.

In 9 Fällen (60—130 mm Druck, 1mal 165 mm bei gleichzeitiger Nephritis) wurden 30 Kampherölinjektionen (20 Proz., 1—5 ccm) ge- ;eben. Der Blutdruck stieg nach 10 Injektionen um 6—22mm an, .3mal blieb er unverändert, 7mal fiel er um 6—34mm. Die Puls- requenz blieb 18mal unverändert, 7mal ging sie herunter um 8—12 n der Minute, 5mal nahm sie um 8—20 zu. Die Pulsqualität besserte ich 15mal, blieb gleich 15mal. Der Druck blieb bei der Besserung ler Pulsqualität 7mal unverändert, 6mal nahm er zu, 2mal blieb er ;leich.

In 7 weiteren Fällen (90—130mm Blutdruck) wurden 23 Injek- ionen von Coffeinum natr. benz. (0,3—0,4) gegeben. Der Blutdruck tieg 10mal um 6—17mm, blieb 10mal unverändert, sank 3mal um —11mm. Die Pulsfrequenz blieb 14mal unverändert, nahm 6mal ab m 8—12 in der Minute, 3mal zu um 6—16. Die Qualität des Pulses esserte sich 6mal, blieb 17mal unverändert. Der Druck war bei esserer Pulsbeschaffenheit 2mal gestiegen, 3mal unverändert geblieben, inmal gesunken.

In einem Fall (Blutdruck 130) blieb nach 3 . 0,1 Moschus der Druck nverändert, die Pulsfrequenz nahm um 12 ab, der Puls wurde besser efüllt.

In zwei Fällen (95 Blutdruck) wurde Alkohol (Sherry, siebenmal)0g) verabreicht. Der Blutdruck blieb dabei sechsmal unverändert, nmal nahm er um 6mm zu. Die Pulsfrequenz nahm viermal um acht der Minute ab, blieb dreimal gleich. Die Pulsbeschaffenheit änderte :h dabei nicht nachweisbar, einmal trat geringe Irregularität auf.

Tuberculosis pulmonum.

In drei Fällen (85—95mm Blutdruck) wurden Digitalisinfuse ,3—0,5 pro die bis 1,2—3,0) gegeben. Der Blutdruck blieb unver- idert, ebenso die Pulsfrequenz, die Pulsqualität besserte sich in zwei illen. In drei anderen Fällen (Blutdruck 70—95) wurden im Ganzen eben Digaleninjektionen à 0,3mg gemacht. Der Blutdruck stieg ich drei Injektionen um 6—12, blieb viermal unverändert. Die Puls- equenz blieb fünfmal unbeeinflußt, einmal nahm sie um 14 ab, einmal n 20 zu. Die Pulsqualität wurde einmal besser unter Gleichbleiben s Druckes, sechsmal blieb sie unverändert.

In einem Fall (90mm Blutdruck) stieg nach intravenöser Injektion n 1,0mg Digalen der Druck um 8mm; die Pulsfrequenz nahm um chs zu, die Pulsqualität blieb unverändert.

In vier anderen Fällen (55—100mm Blutdruck wurden im Ganzen

sieben Injektionen von Kampheröl (20 Proz. 1—2 ccm) gemacht. Der Blutdruck blieb dreimal unverändert, zweimal nahm er zu um 6 bis 20, zweimal ab um 8—9 mm. Die Pulsfrequenz nahm zweimal zu um 8—12, einmal ab um 26, viermal blieb sie unverändert. Die Qualität des Pulses wurde dreimal besser, zweimal unter Abnahme, einmal unter Zunahme des Blutdrucks; 4 mal blieb die Pulsqualität unverändert.

In fünf weiteren Fällen (75—100 mm Blutdruck) mit im Ganzen 11 Coffeininjetionen (0,2—0,4 pro dosi) stieg der Blutdruck zweimal um 6—8 mm, sank einmal um 7 mm, blieb achtmal unverändert. Die Pulsfrequenz blieb sechsmal unverändert, dreimal nahm sie ab um 8 bis 16, zweimal zu um 8—12 in der Minute. Die Qualität des Pulses besserte sich in fünf Fällen, dreimal unter Gleichbleiben des Drucks, zweimal unter Zunahme derselben. Die Pulsbeschaffenheit blieb sechsmal unverändert.

In einem anderen Fall (90 mm Blutdruck) wurde Moschus gegeben (an drei Tagen je 3 . 0,1). Der Blutdruck nahm einmal um 8 mm zu, einmal um 15 mm ab, einmal blieb er unverändert. Die Pulsfrequenz blieb unverändert. Die Qualität des Pulses blieb einmal gleich, zweimal wurde sie besser, und zwar einmal bei Zunahme, einmal bei Gleichbleiben des Druckes.

In zwei Fällen (Druck 55—80 mm) wurden 3 Ätherinjektionen gemacht. Der Druck nahm dabei zweimal ab um 6—22, einmal um 10 zu. Die Pulsfrequenz nahm zweimal um acht ab, einmal blieb sie unverändert. Die Qualität des Pulses blieb zweimal gleich, einmal wurde sie besser unter Zunahme des Blutdrucks.

In zwei Fällen 69—90 mm Druck) wurde Alkohol gegeben (4 . 100,0 Sherry). Druck blieb unverändert, die Pulsfrequenz dreimal auch, einmal nahm sie um 12 ab. Die Qualität des Pulses blieb dreimal unverändert, einmal wurde sie besser.

Sepsis.

In einem Fall (Blutdruck 130 mm) wurden viermal Kamphërolinjektionen (20 Proz. 1—2 ccm) gemacht. Der Druck blieb dreimal unverändert, einmal nahm er um 18 ab. Die Pulsfrequenz nahm zweimal um acht ab, einmal um sechs zu, einmal blieb sie unverändert. Die Qualität des Pulses blieb dreimal unverändert, einmal wurde sie besser unter Gleichbleiben des Drucks.

In zwei Fällen (130—135 mm Blutdruck) wurden fünf Coffeininjektionen à 0,3 gegeben. Druck dabei zweimal um 12 mm gesteigert, zweimal unverändert, einmal erniedrigt. Die Pulsfrequenz wurde nicht verändert, die Qualität des Pulses ebensowenig.

Diphtherie.

In einem Fall (90 mm Blutdruck) wurden vier Campherölinjektionen gemacht. Dabei stieg der Druck einmal um 14, dreimal blieb er gleich. Die Pulsfrequenz blieb unverändert, die Qualität des Pulses wurde dreimal besser, blieb einmal gleich. Bei Besserung der Pulsqualität blieb der Druck zweimal unverändert, einmal nahm er zu.

In demselben Fall (50 mm Blutdruck) wurden zwei Coffeininjek-

n à 0,4 gegeben. Der Druck stieg einmal um 10 mm, nahm einmal sieben ab. Die Frequenz des Pulses nahm einmal um 8 ab, einmal sie unverändert. Die Qualität des Pulses wurde einmal unter eigen des Druckes besser.

Scarlatina.

In einem Fall (75 mm Blutdruck) wurden 6 Coffeininjektionen l gemacht. Der Druck stieg dreimal um 6—10, nahm einmal um m ab, zweimal blieb er unverändert. Die Frequenz des Pulses ı zweimal um 12—16 zu, blieb viermal unverändert. Die Qualität Pulses änderte sich nicht.

Digitalis bei Gesunden.

Bei acht Menschen mit normalen Kreislauforganen (95—127 mm lruck) nach Digitalis (3 . 0,1 Pulvis 4—10 Tage lang) wurde der k in zwei Fällen um 6—8 mm erhöht, in zwei Fällen um 11—27 mm drigt, in 4 blieb er gleich. Die Pulsfrequenz änderte sich nicht. ıal trat irreguläre Herzaction ein. Diurese nicht vermehrt. Magen-ıngen sechsmal.

Digitalis bei chronischen Kreislaufstörungen.

In sieben Fällen von cardialer Hochdruckstauung (Druck 145 bis mm) nahm unter Digitalis (Pulver 3 . 0,1 täglich bis zu 10 Tagen) Druck dreimal zu um 9—25 mm, viermal ab um 13—40 mm. Die frequenz nahm in den sieben Fällen ab. Besserung des Pulses und Stauungserscheinungen erfolgte viermal, stets unter Abnahme des ks. Dreimal blieben Puls und Stauungserscheinungen unbeeinflußt Zunahme des Druckes.

In 14 Fällen von cardialer Niederdruckstauung (Blutdruck 100 40 mm) nahm der Druck viermal zu um 6—36 mm, zweimal ab 10—17 mm, blieb siebenmal gleich. Die Pulzfrequenz nahm 12 mal zweimal blieb sie unverändert. Besserung des Pulses und der ungen 11 mal, viermal unter Zunahme, dreimal unter Abnahme, vier-unter Gleichbleiben des Drucks.

Bei sechs Kranken mit Schrumpfniere (Blutdruck 121—215 mm) ı unter Digitalis der Druck dreimal zu um 20 mm, zweimal um -20 mm ab, blieb einmal unverändert. Besserung des Pulses und der ;en Erscheinungen (in zwei Fällen Ödeme) trat in allen sechs Fällen auf.

Bei zwei Amyloidnieren (115—120 mm Druck), davon eine mit nen, nahm der Druck unter Digitalis ab. Puls und übriges Be-n unverändert.

Bei einer akuten Nephritis (150 mm Druck) nahm der Blutdruck 10 mm zu, der Puls um 40 in der Minute an Frequenz ab. Rück-; der Ödeme.

Kampher bei Gesunden.

In vier Fällen mit normalen Kreislauforganen (110—135 mm Druck)) nach Verabfolgung von 3—4 . 0,5 Kampher 7—10 Tage lang, Blutdruck 2 mal unverändert, 2 mal ging er um 10—15 mm herunter. frequenz 2 mal um 4—11 vermindert. Puls sonst unverändert.

Übersichtlich zusammengestellt und annähernd prozentuarisch gedrückt sind die gefundenen Resultate folgende:

		Digitalis	Kampher	Coffeïn	Moschus	Alkohol	Ae
Typhus (Blutdruck 50—130 mm)		(13 Beob.)	(8 Beob.)	(19 Beob.)			(2 I
	Druckerhöhung %	16 um 8 bis 18 mm	50 um 10 bis 14 mm	16 um 6 bis 10 mm			-
	Pulsverbesserung %	50	37	16			2 m 2 F
	Druckerhöhung bei solcher %	20	66	66			-
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher %	18	66	0			1
Pneumonie (Blutdruck 60-130 mm)		(13 Beob.)	(30 Beob.)	(23 Beob.)	(1 Beob.)	(7 Beob.)	
	Druckerhöhung %	45 um 6 bis 18 mm	33 um 6 bis 22 mm	43 um 6 bis 17 mm	keine	14 um 6 mm	
	Pulsverbesserung %	69	50	26	ja	0	
	Druckerhöhung bei solcher %	36	46	33			
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher %	18	20	33	ja		
Tuberculosis pulmon. (Blutdruck 60-100 mm)		(11 Beob.)	(7 Beob.)	(11 Beob.)	(3 Beob.)	(4 Beob.)	(3 I
	Druckerhöhung %	45 um 6 bis 12 mm	30 um 6 bis 20 mm	18 um 6 bis 8 mm	30 um 8 mm	0	3 u 10
	Pulsverbesserung %	27	40	45	60	25	3
	Druckerhöhung bei solcher %	0	30	40	50		1
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher %	100	33	25	0	33	6
Sepsis (Blutdruck 130 mm)			(4 Beob.)	(6 Beob.)			
	Druckerhöhung %		0	40 um 12 mm			
	Pulsverbesserung %		25	0			
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher		0	0			
Diphtherie (Blutdruck 50—90 mm)			(4 Beob.)	(2 Beob.)			
	Druckerhöhung %		25	50 um 10 mm			
	Pulsverbesserung %		75	50			
	Druckerhöhung bei solcher %		33	100			
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher		0	0			
Scarlatina (Blutdruck 75 mm)				(6 Beob.)			
	Druckerhöhung %			50			
	Pulsverbesserung %			0			
	Abn. der Pulsfrequenz b. solcher			0			

lis	Gesunde 8 Fälle	Vitia cordis: Hoch-druck-stauungen 7 Fälle	Nieder-druck-stauungen 14 Fälle	Schrumpf-niere 6 Fälle	Amyloid-niere 2 Fälle	Nephritis acuta 1 Fall
ıung	25 % um 6—8 mm	40 % um 9—25 mm	28 % um 6—36 mm	50 % um 20 mm	0	ja um 10 mm
tung, ierung	0 1mal Irre-gularität	60 % um 6—36 mm	78 %	100 %	0	ja
ıung	—	0	36 %	50 %	—	ja
	Gesunde Fälle					
ıung	0					
ng	0					

ist also bei Zirkulationsstörungen in Infektionskrankheiten von uns angewandten Mitteln in vielen Fällen ein günstiger auf die Zirkulation zu erzielen, erkennbar daran, daß der ser, voller, eventuell auch aequaler und regulärer, sowie frequent wird. Im Typhus und in der Pneumonie trat am n nach Digitalis (meist in Form von Digalen gegeben) g auf, in zweiter und dritter Linie nach Kampher und Bei der Tuberkulose stehen Kampher und Coffeïn an erster igitalis an zweiter. Die nach den Medikamenten beobach-ackerhöhungen bewegen sich in den meisten Fällen in so enen Grenzen, daß man sie in vielen Fällen nicht auf das urückführen kann oder wenigstens nicht zurückzuführen sondern andere Einflüsse irgendwelcher Art dafür verant-machen muß. Keinesfalls können sie mit der Besserung slaufs in ursächlicher Beziehung gebracht werden, schon ı nicht, weil in der Mehrzahl der Fälle von gebesserter on der Druck nicht erhöht ist.

ıen sich nun aus unseren Beobachtungen Vorstellungen über tungsweise der von uns benutzten Mittel, speziell über die ewinnen, ob sie vorwiegend das Herz oder die Gefäße be-ı?

das gesunde Tier sind diese Fragen vielfach untersucht, jetzt noch keineswegs geklärt. Die Stoffe der Digitalis beein-ı nach übereinstimmender Ansicht der verschiedensten Forscher

eisböck (D. Arch. f. klin. Med. 83, S. 361) fand in einem Pneumoniefall fluß von Coffeïn u. Digitalis auf den Blutdruck. Bei dekompensierten Herz-ı er häufig Sinken des Blutdrucks, manchmal Steigen oder keine Änderung.

in erster Linie das Herz. Daneben wird aber neuerdings eine G wirkung energisch hervorgehoben[1]).

Kampher erregt das Vasomotorencentrum und das Herz[2]). : ler (l. c.) stellt die Gefäßwirkung in den Vordergrund. Es ist zweifelhaft, ob Kamphergaben, welche nicht krampferregend wi überhaupt einen Einfluß haben[3]); das wird von Manchen sogar strik leugnet[4]). Jedenfalls bringt der Kampfer das flimmernde Herz w zum schlagen[5]); Böhme (unter Gottlieb) sieht ihn sogar haupt als Herzmittel an[6]).

Coffein erzielt am gesunden Tier Erregung des Vasomo centrums und des Herzens[7]), nach Gottlieb ist ersteres sicher letzteres[8]). Andere[9]) legen den Hauptnachdruck auf die Herzwirku

Die klinischen Anschauungen stellen für die Digitalis bis durchaus die Herzwirkung in den Vordergrund. Kampfer und (gelten vorwiegend als Vasomotorenmittel[10]) doch wird von mancher S(dem Coffein auch ein Einfluß auf das Herz zugesprochen.

Wenn Kranke mit akuten Infektionskrankheiten einen , guten" oder sogar „schlechten" Puls bekommen, wenn wir d auf das Bestehen von Kreislaufstörungen schließen, so ist der male Blutdruck in den Arterien noch lange Zeit hindurch niedriger, als er bei normalem Verlauf der Krankheit gef wird. Die Wände der peripheren Arterien fühlen sich zw weich an, der Puls ist dicrot, aber die Druckbestimmung nichts abnormes. Falls also in einzelnen Gefäßgebieten in de eine Erschlaffung der Wand eintritt, so wird das in der Einwi auf den allgemeinen Kreislauf offenbar ausgeglichen durch erh Tonus anderer Gebiete. Keinesfalls kann man also um c Zeit eine Lähmung oder erhebliche Schwäche des vasomotori Zentrums annehmen. Wenn der Puls hierbei „weniger gu scheint: kleiner, weicher, weniger voll, dabei meist freque unregelmäßig, so dürfte das am wahrscheinlichsten doch dara rückzuführen sein, daß das Schlagvolum des Herzens kleiner gew

1) Gottlieb und Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, S. 1;

2) Schmiedeberg, Pharmakologie 4. Aufl. 1902. S. 219. — Got f. Kongr. inn. Med. 1901, Verhandl. S. 21.

3) Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52. H. 5, S. 333.

4) Winterberg, Pflügers Arch. 94. 1903, S. 455.

5) Seligmann l. c.

6) Böhme, Archiv f. exp. Pathol. 52. H. 5, S. 346.

7) Schmiedeberg, Pharmakologie. 1902. S. 80.

8) Gottlieb, Kongr. f. inn. Med. 1901.

9) Braun, Zeitschr. f. exp. Path. 1905, I. — Loewi, Arch. f. exp. 53, H. 1, S. 15.

10) Sahli, Kongr. f. inn. Med. 1901, Verhandl. S. 45.

11) Lépine, Lyon méd. 1882, 29, S. 361. — Riegel, Berl. klin. W. 1884,

Ganz gewiß weist die Veränderung der Herzaktion noch nicht weiteres auf ein primäre Schädigung des Herzens hin, denn es die Herztätigkeit sekundär durch mangelhafte Füllung der e beeinträchtigt werden. Aber ein kleiner und wenig voller bei unverändertem arteriellen Druck kann unseres Erachtens auf eine Gefäßlähmung zurückzuführen sein. Sondern höchst scheinlich ist in diesem ersten Stadium der durch Innskrankheiten erzeugten Kreislaufstörung das Herz geschädigt: sich nicht ausreichend zusammen, deswegen sinkt das Senvolum. Die im menschlichen Organismus so außerordentlich und sorgfältig arbeitenden vasomotorischen Regulationen ern, daß wenigstens der Druck in den Arterien auf der alten erhalten wird. Damit ist nicht etwa der Kreislauf normal, rn die Stromstärke, die in der Zeiteinheit durch den Gesamtschnitt durchgehende Blutmenge bleibt wegen der Verkleinedes Schlagvolums hinter der Norm zurück. Mit dieser Ane sind die beschriebenen Pulsveränderungen meines Erachtens esten vereinbar.

lan könnte fragen: wiefern der Puls weich erscheinen kann, obwohl rterielle Maximaldruck normal ist. Die „Spannung“ des Pulses, sie — auch vom Geübtesten — mittels des palpierenden Fingers ilt zu werden vermag, ist nichi identisch mit dem manometrisch bebarer Maximaldruck, sondern das Urteil über die Pulsspannung zwar in erster Linie durch den Blutdruck bestimmt, ist aber offenleichzeitig von der Füllung und namentlich von der Größe des abhängig: bei gleichem Blutdruck erscheint ein kleinerer Puls weicher als ein größerer. Daß wir mittels des Riva-Roccischen Vers nur den maximalen, nicht den Mitteldruck bestimmen, macht für Frage nichts aus. Wichtig ist, wie auch jetzt noch die altgee einfache manuelle Untersuchung des Pulses neben den instrullen Beobachtungen ihr Recht behauptet.

st die Annahme richtig, daß in diesem ersten Stadium reislaufstörung bei Infektionskrankheiten vorwiegend das Herz , so wird man geneigt sein, die heilende Einwirkung unserer imittel in erster Linie auf eine Kräftigung des Herzens zu be-. Damit stimmt auch überein, daß entgegen unseren Erwarn die subkutane Darreichung von Digalen Erfolge aufwies. möchten wir besonders hervorheben, weil man an der inner- Darreichung der Digitalis in diesen Fällen meist keinen n sah.

ei der schweren Form der Kreislaufstörung, wie sie bei n Infektionskrankheiten eintreten, sahen die Kranken blaß erfallen aus, der Puls ist sehr klein, sehr weich und beschleunigt,

in erster Linie das Herz. Daneben wird aber neuerdings eine Gefäß wirkung energisch hervorgehoben [1]).

Kampher erregt das Vasomotorencentrum und das Herz [2]). Päß ler (l. c.) stellt die Gefäßwirkung in den Vordergrund. Es ist soga zweifelhaft, ob Kamphergaben, welche nicht krampferregend wirker überhaupt einen Einfluß haben [3]); das wird von Manchen sogar strikte ge leugnet [4]). Jedenfalls bringt der Kampfer das flimmernde Herz wied zum schlagen [5]); Böhme (unter Gottlieb) sieht ihn sogar übe haupt als Herzmittel an [6]).

Coffein erzielt am gesunden Tier Erregung des Vasomotore centrums und des Herzens [7]), nach Gottlieb ist ersteres sicherer a letzteres [8]). Andere [9]) legen den Hauptnachdruck auf die Herzwirkung.

Die klinischen Anschauungen stellen für die Digitalis bis je durchaus die Herzwirkung in den Vordergrund. Kampfer und Coff gelten vorwiegend als Vasomotorenmittel [10]) doch wird von mancher Seite dem Coffein auch ein Einfluß auf das Herz zugesprochen.

Wenn Kranke mit akuten Infektionskrankheiten einen „nic guten" oder sogar „schlechten" Puls bekommen, wenn wir dara auf das Bestehen von Kreislaufstörungen schließen, so ist der ma: male Blutdruck in den Arterien noch lange Zeit hindurch nic niedriger, als er bei normalem Verlauf der Krankheit gefund wird. Die Wände der peripheren Arterien fühlen sich zwar weich an, der Puls ist dicrot, aber die Druckbestimmung erg nichts abnormes. Falls also in einzelnen Gefäßgebieten in der T eine Erschlaffung der Wand eintritt, so wird das in der Einwirku auf den allgemeinen Kreislauf offenbar ausgeglichen durch erhöht Tonus anderer Gebiete. Keinesfalls kann man also um die Zeit eine Lähmung oder erhebliche Schwäche des vasomotorisch Zentrums annehmen. Wenn der Puls hierbei „weniger gut" e scheint: kleiner, weicher, weniger voll, dabei meist frequent, unregelmäßig, so dürfte das am wahrscheinlichsten doch darauf z rückzuführen sein, daß das Schlagvolum des Herzens kleiner geword

---

1) Gottlieb und Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, S. 135.

2) Schmiedeberg, Pharmakologie 4. Aufl. 1902. S. 219. — Gottlie f. Kongr. inn. Med. 1901, Verhandl. S. 21.

3) Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52. H. 5, S. 333.

4) Winterberg, Pflügers Arch. 94. 1903, S. 455.

5) Seligmann l. c.

6) Böhme, Archiv f. exp. Pathol. 52. H. 5, S. 346.

7) Schmiedeberg, Pharmakologie. 1902. S. 80.

8) Gottlieb, Kongr. f. inn. Med. 1901.

9) Braun, Zeitschr. f. exp. Path. 1905, I. — Loewi, Arch. f. exp. Pat 53, H. 1, S. 15.

10) Sahli, Kongr. f. inn. Med. 1901, Verhandl. S. 45.

11) Lépine, Lyon méd. 1882, 29, S. 361. — Riegel, Berl. klin. W. 1884, S. 2

ist. Ganz gewiß weist die Veränderung der Herzaktion noch nicht ohne weiteres auf ein primäre Schädigung des Herzens hin, denn es kann die Herztätigkeit sekundär durch mangelhafte Füllung der Gefäße beeinträchtigt werden. Aber ein kleiner und wenig voller Puls bei unverändertem arteriellen Druck kann unseres Erachtens nicht auf eine Gefäßlähmung zurückzuführen sein. Sondern höchst wahrscheinlich ist in diesem ersten Stadium der durch Infektionskrankheiten erzeugten Kreislaufstörung das Herz geschädigt: zieht sich nicht ausreichend zusammen, deswegen sinkt das Sekundenvolum. Die im menschlichen Organismus so außerordentlich fein und sorgfältig arbeitenden vasomotorischen Regulationen erreichen, daß wenigstens der Druck in den Arterien auf der alten Höhe erhalten wird. Damit ist nicht etwa der Kreislauf normal, sondern die Stromstärke, die in der Zeiteinheit durch den Gesamtquerschnitt durchgehende Blutmenge bleibt wegen der Verkleinerung des Schlagvolums hinter der Norm zurück. Mit dieser Annahme sind die beschriebenen Pulsveränderungen meines Erachtens am besten vereinbar.

Man könnte fragen: wiefern der Puls weich erscheinen kann, obwohl der arterielle Maximaldruck normal ist. Die „Spannung“ des Pulses, soweit sie — auch vom Geübtesten — mittels des palpierenden Fingers beurteilt zu werden vermag, ist nichi identisch mit dem manometrisch bestimmbarer Maximaldruck, sondern das Urteil über die Pulsspannung wird zwar in erster Linie durch den Blutdruck bestimmt, ist aber offenbar gleichzeitig von der Füllung und namentlich von der Größe des Pulses abhängig: bei gleichem Blutdruck erscheint ein kleinerer Puls stets weicher als ein größerer. Daß wir mittels des Riva-Roccischen Verfahrens nur den maximalen, nicht den Mitteldruck bestimmen, macht für diese Frage nichts aus. Wichtig ist, wie auch jetzt noch die altgeheiligte einfache manuelle Untersuchung des Pulses neben den instrumentellen Beobachtungen ihr Recht behauptet.

Ist die Annahme richtig, daß in diesem ersten Stadium der Kreislaufstörung bei Infektionskrankheiten vorwiegend das Herz leidet, so wird man geneigt sein, die heilende Einwirkung unserer Arzneimittel in erster Linie auf eine Kräftigung des Herzens zu beziehen. Damit stimmt auch überein, daß entgegen unseren Erwartungen die subkutane Darreichung von Digalen Erfolge aufwies. Das möchten wir besonders hervorheben, weil man an der innerlichen Darreichung der Digitalis in diesen Fällen meist keinen Nutzen sah.

Bei der schweren Form der Kreislaufstörung, wie sie bei akuten Infektionskrankheiten eintreten, sahen die Kranken blaß und verfallen aus, der Puls ist sehr klein, sehr weich und beschleunigt,

der arterielle Druck stark erniedrigt. Hier mußten wir am Menschen die Erfahrung machen, daß unsere Mittel völlig erfolglos blieben. Das sind die Fälle, welche völlig den Tierversuchen Rombergs und seiner Mitarbeiter [1]) entsprechen: Die Gefäßlähmung beherrscht hier durchaus das Krankheitsbild. Möglicherweise ist hier am Menschen die Schädigung der Centren überhaupt nicht zu bessern. Aber es kann die Wirkungslosigkeit unserer Mittel auch damit zusammenhängen, daß bei der schweren Beeinträchtigung des Kreislaufs die subkutan injizierten Substanzen nicht mehr verarbeitet werden. Oder — und das ist mir das Wahrscheinlichste — unsere absolut ungünstigen Resultate hängen zusammen mit der relativ geringen Anzahl der von uns beobachteten Fälle. Denn jeder erfahrene Arzt wird eben doch einzelne Beispiele von Kranken mit akuten Infekten kennen, in denen trotz schlechtesten Zustands des Kreislaufs Heilung eintrat.

Ortner [2]) hat in einer eingehenden scharfsinnigen Studie über das Verhalten der Kreislaufsorgane bei akuten Infektionskrankheiten die Ansicht entwickelt, daß beim Typhus und anderen akuten Infektionskrankheiten eine funktionelle Schädigung der peripheren (oberflächlichen und tiefen) Vasomotoren die primäre Kreislaufstörung ist, und daß erst später eine Schädigung des Herzmuskels eintritt nachdem dieser vorher selbst durch längere Zeit die Erschlaffung des peripheren Gefäßsystems durch erhöhte Leistung compensiert hat. Auf diesen Gedanken ist er zuerst durch die wiederholte Beobachtung von Accentuation des II. Aortentons bei weichem, dikroten Radialpulse gebracht worden. Er faßt also den Exitus letalis bei akuten Infektionskrankheiten nicht als reinen Vasomotorentod auf, sondern als Vasomotoren- und Herztod. Auch er legt auf das Verhalten des Herzens — allerdings in einem anderen, späteren Stadium als wir — ein sehr großes Gewicht und empfiehlt therapeutisch Verabreichung von Cordio tonicis neben den Tonicis der Vasomotoren.

Unsere Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Gesunden nach Darreichung von Digitalis ergaben, übereinstimmend mit den Untersuchungen Czyhlarz [3]) aus der Nothnagel'schen Klinik, daß nach den gebräuchlichen therapeutischen Gaben gewöhnlich keine, in wenigen Fällen ganz unerhebliche Steigerungen auftraten. Neuerdings hat Fraenkel [4]) gezeigt, daß bei Gesunden

1) Romberg, Päßler, Bruhns, Müller, Archiv f. klin. Med. 64, S. 652.
2) Ortner, Zeitschrift f. Heilkunde 1905, S. 183; Kongreß f. inn. Med. 1904.
3) Czyhlarz, Wien. klin. Rundsch. 1900. XIV.
4) Fraenkel, Albert, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32, S. 1537.

urch pulsverlangsamende Gaben von Strophantus der maximale lutdruck unverändert bleibt, der minimale abnimmt; beseitigte er ie Pulsverlangsamung während der Digitaliswirkung durch Atropin, stieg der Blutdruck über die Norm. Bei dekompensierten Herzrankheiten mit Hochdruckstauung trat die Besserung der Zirkuıtion stets unter Abnahme des Drucks ein. War dieser auch während es Bestehens der Herzschwäche normal oder wenigstens an der unren Grenze der Norm, so stellte sich nur etwa in einem Drittel er Fälle eine Erhöhung ein. Das stimmt nicht mit dem herrschenden nschauungen über die Veränderung der Zirkulation durch Digitalis berein. Fast alle Autoren, werche sich klinisch oder experimentell iit der Angelegenheit beschäftigt haben, führen die Verbesserung es Kreislaufs auf Erhöhung der arteriellen Spannung zurück. Nach amberger[1]) vermindert Digitalis den Druck, nach Potain[2]) ıll die Druckerhöhung nicht regelmäßig eintreten und nach Huhard[3]) geht sie zurück mit Eintritt der Diurese. Sabli (l. c.) ıacht darauf aufmerksam, daß der arterielle Druck „erheblich oft" iit Besserung der Zirkulation heruntergeht.

Aus unseren Beobachtungen ergibt sich als das wesentliche er Digitaliswirkung die Erhöhung des Sekundenvolums des Herzens. adurch nimmt der Füllungszustand der Venen ab, der der Arrien zu; es steigt die den Gesamtquerschnitt in der Zeiteinheit ırchströmende Blutmenge. Das ist das wesentliche der Bessemg des Kreislaufs. Das Verhalten des arteriellen Druckes spielt ıneben eine sekundäre Rolle. Wie bekannt und wie auch schon en hervorgehoben wurde, reguliert das Spiel der Gefäßnerven offenbar in weitgehendem Maße jede Herabsetzung des arteriellen ucks, welche durch mangelhafte Herztätigkeit verursacht wird. swegen beobachten wir so häufig trotz ausgesprochener Herzhwäche normalen Druck in den Arterien. Es scheint sogar, daß i Herzinzuffizienz besondere Momente sich geltend machen können, den Blutdruck durch vasomotorische Wirkung über seine mittlere ihe hinaustreiben; ich erinnere an die schon von Traube herrgehobene Wirkung der Kohlensäureintoxiation. Das scheint gele dann vorzukommen, wenn das Sekundenvolum gering ist — Arbeit des Herzens ist natürlich dabei trotz des erhöhten arterien Drucks geringer als bei normalem Schlagvolum und Druck.

1) Bamberger, Herzkrankheiten. 1857.
2) Potain. Clinique médic. de la charité. 1894.
3) Huchard, Maladies du coeur et des vaisseaux. 1899—1905.

Reguliert die Digitalis die Auswurfsmengen des Herzens, so er fährt der arterielle Druck, wenn er normal geblieben war, natürlic keine Veränderung. Er kann aber auch steigen oder fallen, als sich verschieden gestalten, je nach dem vorausgehenden Verhalte der Gefäße — die Veranlassung für eine vasomotorische Regu lierung fällt weg, wenn das Herz seine normale Tätigkeit wiede entfaltet.

Wie steht es nun mit der Gefäßwirkung der Digitalis am Menschen? Sie ist ja für das gesunde Tier erwiesen — wie si sich am kranken Menschen gestaltet, wissen wir nicht.

Auffallend ist, daß nicht nur die Digitalis, sondern auch alle andere früher genannten für die Regulation des Kreislaufs verwandten Mitt gleichzeitig eine Herz- und Gefäßewirkung zu haben scheinen. Wenig stens drehte sich, wie wir oben sahen, bei ihnen die Diskussion gar wesentlich um den Punkt, ob mehr das Herz oder mehr die Gefäße be einflußt werden. Das läßt an die Möglichkeit denken, daß jene Stof in der Tat auf das ganze Organsystem Herz, Gefäße, sowie die ihre gemeinsamen Tätigkeit zu Grunde liegenden nervösen Regulationen ein wirken und zwar in dem Sinne, daß die normale Tätigkeit hergestel wird. Dabei würde aber wohl in dem einen Falle mehr ein Mitt passen, welches ganz vorwiegend auf das Herz, in einem andern ei solches geeignet sein, das in erster Linie auf die Gefäße einwirkt. Abe zu überlegen wäre, ob die Stoffe nicht gleichzeitig oder vorwiegend di Regulation des Kreislaufs in Ordnung bringend, d. h. auf die mit ih betrauten Vorrichtungen ihren Einfluß geltend machen. Eine ähnlich Anschauung über die Wirkung der antipyretischen Mittel hat Fi lehne geäußert[1]). Es verlohnte sich wohl, diesen Gedanken weiter zu verfolgen.

1) Filehne, Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45 und 1883, Nr. 6, S. 77

X.

Die Viskosität des Blutes.

II.

erkungen zu der gleichnamigen Arbeit von C. Beck und C. Hirsch.

Von

Dr. Wolfgang Heubner, Zürich.

I.

Die vorstehende Abhandlung von Beck und Hirsch [1]) enthält positives Material, das mich veranlassen könnte, meine kürz- dargelegten Resultate über die Bedeutung der Blutviskosität [2]) iodifizieren. Da die Diskussion von Einzelheiten ohne experi- elle Belege für einen größeren Leserkreis wenig Interesse hat, rner diejenigen, die sich selbst eingehender mit der Materie sen, schon aus dem Vorliegenden ihr Urteil bilden können, so e ich nicht nochmals das Wort ergreifen, zwänge mich nicht die i jener Abhandlung dazu, die mich durch dogmatische Anwendung Worte „unrichtig, — Fehler" mehr diskreditiert als widerlegt.

Ich habe in der erwähnten Arbeit in möglichst zusammenhängen- Darstellung alles vorgebracht, was ich im Laufe längerer Zeit ianchen Unterbrechungen unternommen habe, um der Viskositäts- von verschiedenen Seiten her beizukommen; so mag es ge- nen sein, daß einige Hauptpunkte nicht mit der nötigen Schärfe in Vordergrund gerückt worden sind:

1. Rein physikalisch: [3]) Bei allen Flüssigkeiten, die durch enge enströmen, sind durchweg zwei Arten des Strömens zu unterscheiden; ch den äußeren Bedingungen, Röhrendimensionen und -form, Druck, peratur, Benetzung, stellt sich entweder die eine oder die andre ler b) ein:

a) Die Bewegung der Flüssigkeit läßt sich durch die einfache 'oiseuille'sche Formel ausdrücken, und die theoretische iathematische Ableitung ist erfüllt.

b) Die Bewegung gehorcht diesem Gesetz nicht, neue Einflüsse ommen zu den in Poiseuilles Formel enthaltenen Größen hinzu.

---

1) Siehe Seite 54.

2) Dieses Archiv. 53. 1905. S. 280.

3) Siehe auch Couette, Études sur le frottement des liquides. Ann. de . et de Physique. 6. Série. 21. 1890. S. 433, und Grüneisen, Über die gkeitsgrenzen des Poiseuille'schen Gesetzes usw. — Wissenschaftl. Abhand- n der Physikalisch-technischen Reichsanstalt IV. 1905. S. 151.

Außerhalb von a liegen die „Grenzen“ des Gesetzes von Poiseuille. Für das Strömen des Blutes in den Gefäßen ist es bis auf den heutigen Tag nicht entschieden, welche dieser beiden Strömungsarten, oder an welchen Stellen des Gefäßsystems die eine, wo die andre gilt.

2. Physiologisch: Alle theoretisch-physikalischen Erörterungen können an folgenden Tatsachen nichts ändern:

Von der lebendigen Kraft des Blutstroms wird vom Herzen ab bis zu haarfeinen Arterien eine nur recht geringe Menge verbraucht (siehe Blutdruck); man darf auch nicht vergessen, daß die Spannung der Arterienwände eine von ihrer Muskulatur aktiv geleistete Arbeit ist. Das Lumen der Kapillaren aber wird überhaupt nur durch Überwindung des „Gewebsdrucks“ von innen her offen gehalten[1].

Die Kapillaren verzehren den größten Teil des Blutdrucks. In ihnen fließen meist die Blutkörperchen eines hinter dem anderen her, wobei sie gestoßen, gepreßt, sehr oft deformiert und zwar besonders in die Länge gezogen werden.

Kurz und gut, es wird in den Kapillaren lebendige Kraft verbraucht, die nicht nur „innere Reibung“ ist. Wie groß dieser Anteil des Strömungswiderstandes ist, verglichen mit dem durch die innere Reibung bedingten, ist nicht bekannt. Sicher ist nur, daß er ebenso wie dieser von der Zahl der Blutkörperchen abhängig ist, außerdem aber auch Beziehungen zwischen Blutkörperchenoberfläche und -elastizität und Kapillarwand zum Ausdruck bringen muß. Ob nun zwischen Blutkörperchen und Gefäßwand noch eine feine Plasmaschicht in „Ruhe“ bleibt, und ob man das nun äußere Reibung nennen will oder nicht, ist gleichgültig. Immerhin scheint es mir zweifelhaft, ob angesichts solcher Tatsachen die apodiktische Feststellung von Beck und Hirsch: „eine äußere Reibung findet überhaupt nicht statt“, die sich nur auf die Theorie stützt, der prägnanteste Ausdruck unseres tatsächlichen Wissens ist.

II.

Demnach muß ich wiederholen, daß der Reibungswiderstand die Summe zweier Größen ist, von denen nur eine bekannt ist, und die nicht a priori stets in gleichem Sinne variabel sein müssen. Die Voraussetzung von Hirsch und Beck, von der aus sie ihre früheren Untersuchungen[2] unternommen haben: daß nämlich eine erhöhte innere

1) Hermann, Lehrb. der Physiologie. 11. Aufl. 1896. S. 83.

2) Hirsch u. Beck, Studien z. Lehre v. d. Viskosität d. lebend. menschl. Blutes. D. Arch. f. klin. Med. 69. 1901, S. 503, ib. 72, S. 560. — Eine Methode zur Best. d. inneren Reibungswiderstandes usw. — Münch. med. Wochenschr. 1900, II, S. 1685. — Beck, Beiträge z. Bestimmung d. relativen inneren Reibung von Flüssigkeiten, im besondern des menschl. Blutes. Habilitationsschrift, Leipzig. 1904.

ng notwendig eine Blutdrucksteigerung zur Folge habe, präsumiert Unbekanntes. Wenn man statt „notwendig" vielleicht oder sogar scheinlich setzt, ist gegen den Satz nichts mehr einzuwenden.)aß man die isolierte innere Reibung (= Viskosität) des Blutes ilfe des Poiseuilleschen Gesetzes in Glaskapillaren bestimmen habe ich ebensowenig bestritten, wie die Benetzung der Gefäß-durch das Blut. Nur scheint mir die Kenntnis des Viskositäts-zienten an sich ein untergeordnetes Interesse zu haben, so lange „wahrscheinlich" nicht „notwendig" wird.

3ei starken Abweichungen von der Norm werden sicherlich Blut-erchenzählungen einen ebensoguten, vielleicht zuverlässigeren tspunkt für die Beurteilung des Widerstands im Kreislauf liefern 'iskositätsmessungen.

Meine Ausführungen über die quantitativen Unterschiede der zung übergehen Beck und Hirsch. Ich habe diese Frage wegen bisherigen schiefen Beleuchtung in der medizinischen Litteratur ein-der behandelt, als ihrer Bedeutung zukommt. Denn in Wahrheit uch für ganz schlecht benetzende Flüssigkeiten Bedingungen herzu-ı, wo das Poiseuillesche Gesetz gilt [1]), wie oben schon erwähnt. 3ezüglich meiner „Verwechslung der Begriffe" Transpiration und sität will ich meine ungenaue Ausdrucksweise zugeben. Jedenfalls es dabei, daß der von Poiseuille und Hürthle angewandte fizient der Leichtflüssigkeit" eine unbequeme Größe ist.

)ie Kritik über meinen Durchströmungsversuch und die von Beck und ı dazu gegebene Erläuterung überlasse ich künftigen Experimentatoren.

III.

)agegen möchte ich zu den vergleichenden Versuchen mit Wasser, ıol, Chloroform noch einige Bemerkungen machen. Daß ich die n der ersten Rubrik, um die sich Beck und Hirsch so viel Mühe ın, nicht für beweisend ansah, ging nach meiner Auffassung für cum grano salis Lesenden aus dem Zusatz „mindestens im Bereich etzten vier Kapillarweiten" zur Genüge hervor. Jedoch schienen ir gerade ein demonstratives Interesse zu besitzen, da der Unter-l zwischen dem Eintreten der Gesetzmäßigkeit an einer bestimmten beim Alkohol gegenüber dem Ausbleiben dieser Gesetzmäßigkeit Chloroform recht bezeichnend ist. Die von Ostwald aufgestellte über die Dauer der Durchströmungszeit bei solchen Versuchen ine dogmatisch absolute, sondern empirisch zweckmäßige; schon erschiedenheit der Grenzen des Poiseuilleschen Gesetzes bei ver-lenen Flüssigkeiten ergibt das ja.

Die Werte der letzten Rubrik für das Chloroform erklären Beck Hirsch kurzerhand durch Verdunstung. Selbstverständlich habe ir selbst vor der Publikation diese Fehlerquelle vorgehalten. Je-muß die Verminderung des Volumens durch Verdunsten (die

1) Warburg, Über den Ausfluß des Quecksilbers aus gläsernen Kapillar-ı. Poggendorfs Annalen 140. 1870. S. 367.
Koch, Über die Abhängigkeit der Reibungskonstante des Quecksilbers von emperatur. — Wiedemanns Annalen 14. 1881. S. 1.

übrigens nach einmaliger Ablesung nie merklich war) nach zwei entgegengesetzten Richtungen das Resultat beeinflussen, d. h. der Fehler muß sich teilweise aufheben: das niedrigere Niveau muß die Ablesungszeit verkürzen, der geringere Druck sie dagegen verlängern. Beck und Hirsch erwähnen die Dampftension des Chloroforms bei 25° : 200 mm Hg. Sie verschweigen die Dampftension des Wassers: 23,5 und die des Alkohols : 59. Alkohol hat also bei 25° eine 2½, Chloroform eine 8½ mal so große Dampftension wie das Wasser. Sie machen ferner nicht darauf aufmerksam, daß der Alkohol durch jene Kapillare 84,4 Minuten floß, während das Chloroform nur 20,5 brauchte. Die Quotienten der Dampftension und der Versuchsdauer bei beiden Flüssigkeiten sind also wiederum entgegengesetzt und fast gleich groß; die Gesamtverdunstung während des Versuches müßte also als etwa gleich erwartet werden. Trotzdem beträgt die Abweichung bei Alkohol 0,77, bei Chloroform 7,2% des Wertes für die Ausflußzeit.

Nimmt man übrigens nur die Werte der II. bis IV. Rubrik, so zeigt sich z. B. für das Verhältnis Wasser : Chloroform eine Abweichung um 4,9%, während sich bei Alkohol : Wasser nur 1,5% Fehler ergibt.

Ich muß es dahingestellt sein lassen, ob bei einer noch weiter gehenden Verengerung und Verlängerung der Kapillaren sich auch für das Chloroform die Poiseuillesche Gesetzmäßigkeit eingestellt hätte; es wäre sonst der erste bekannte Fall, daß sich für eine Flüssigkeit keine Bedingungen herstellen ließen, wo sie nach der Formel flösse. Jedoch auch dann wären die quantitativen Unterschiede in dem Verhalten der verschiedenen Flüssigkeiten ebensowenig ohne Interesse, wie es heute noch etwa der zwischen Wasser und Quecksilber ist. Jedenfalls muß ich für meine Versuche den Anspruch aufrecht erhalten, daß sie nur durch neue Experimente, nicht durch schnellfertige Bemerkungen aus der Welt geschafft werden. Ich selbst bin zu meinem Bedauern durch äußere Umstände vorzeitig verhindert worden, solche Versuche in ausgedehnterem Maße weiterzuführen.

Im Anschluß daran möchte ich erwähnen, daß noch ein Fall bekannt ist, der mit der mathematischen Theorie nicht ganz übereinstimmt.[1] Wenn Blut durch gläserne Kapillaren strömt, so fließt es keineswegs linear, noch kann die Geschwindigkeitszunahme eine stetige von einer differentialen Schicht zur folgenden sein; dennoch scheint nach den bisherigen Erfahrungen die in der Zeiteinheit ausströmende Menge der Poiseuilleschen Formel zu entsprechen.

Es darf also noch Manches in dem Gebiet der Blutviskosität als unentschieden bezeichnet werden; ich für meine Person glaube jedoch nun mich hinreichend ausgesprochen zu haben und werde vor Anstellung neuer Versuche nicht wieder auf das Thema zurückkommen.

1) Vergl. dagegen Beck, Habilitationsschrift, S. 10.

XI.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg (Elsaß).

Untersuchungen über Acidose II.

Ueber das Verhalten verschiedener Säugetierklassen bei Kohlehydratentziehung.

Von

Dr. Julius Baer.

Der Mensch, der an gemischte Kost gewöhnt ist, zeigt schon bei Entfernung der Kohlehydrate aus der Nahrung sekundäre Störungen seines Stoffwechsels, die sich in der Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure im Urin dokumentieren. Anders verhält sich unter den gleichen Bedingungen der Hund; ohne diese Störung zu zeigen, verträgt er vollständige Nahrungsentziehung, ja er kann sogar ohne Acidose einen recht beträchtlichen Zuckerverlust bei reichlicher Fleischnahrung erleiden, sofern er kein Körpereiweiß verliert. Ein sehr verschiedenes Verhalten, das sich scheinbar recht einfach als Anpassung und als Folge verschiedener Ernährungsweise erklärt!

Doch auch innerhalb der gleichen Tierart ist bei Hund und Mensch das Auftreten der Acidose nicht regelmäßig durch die gleichen Bedingungen, d. h. bei gleicher Intensität der Schädigung, zu erzielen; es finden sich da ganz beträchtliche individuelle Schwankungen.

Ein hungernder Hund zeigt im Phloridzindiabetes fast stets eine recht erhebliche Acidose, falls — das möchte ich meinen früheren Ausführungen [1]) hinzufügen — eine genügend große Phloridzindosis gegeben wird; sonst entzieht sich die Acetonvermehrung gelegentlich wenigstens dem deutlichen Nachweis durch die Legal'sche Probe. Bei manchen Tieren ist nun die nötige Phloridzindosis verhältnismäßig klein, bei anderen wieder recht groß. Auch eine be-

1) Dieses Archiv LI. S. 271.

stimmte Zuckerausscheidung pro kg Tier war nicht ausschlaggebend, sodaß wir den Unterschied wohl in der „Konstitution" des einzelnen Tieres suchen müssen.

Es fiel uns auf, daß Tiere, die keine Acetonurie zeigten, die Phloridzinglykosurie ausnahmslos gut vertrugen, also doch wohl weniger empfindlich gegen den Zuckerverlust waren. Man könnte darum an erleichterte Zuckerbildung oder an ein geringeres Bedürfnis nach — intermediär gebildeten — Zucker denken und müßte dann etwa annehmen, daß der Zucker hier sich schneller aus Glykogen oder anderen Substanzen im Organismus bildet und zum Teil auch verbrannt wird, als er durch das Phloridzin im Urin zur Ausscheidung gelangt. So könnten dann weitere sekundäre Störungen, die zur Acidose führen, ausbleiben. Um ein Beispiel zu geben: Unter der Wirkung des Phloridzins werden A g Zucker ausgeschieden, während das Tier in derselben Zeit B g Zucker intermediär bildet; genügt die Menge B — A, um das Zuckerbedürfnis des Tieres zu befriedigen, so bleiben weitere Störungen aus; wird A durch Erhöhung der Phloridzindosis größer, so wird, da der Zuckerbedarf des Tieres nicht mehr gedeckt ist, eine Acidose eintreten. Auf die Größe von B üben natürlich verschiedene und ganz ungleichwertige Faktoren, die auch zeitlich wechseln können, ihren Einfluß aus.

Analoge Beobachtungen am Menschen berichtet Mohr:[1]) Fettleibige, öfters auch Diabetiker, die an reine Eiweißfettdiät gewöhnt waren, schieden bei dieser Kost keine Acetonkörper mehr aus. Wir machten auch häufiger ähnliche Beobachtungen bei der Behandlung sehr schwerer Diabetesfälle. Zugleich mit der Zuckerausscheidung verschwand Legal'sche und Gerhardt'sche Reaktion im Urin. Dabei erhielten die Kranken eine Kost, die beim Gesunden zu erheblicher Ausscheidung von Acetonkörpern führen würde.

Ich gebe hier einige Beispiele; es sind sämtlich Patienten, die schon mehrere Wochen in Behandlung waren und früher bei Zuckerausscheidung trotz Kohlehydratzufuhr sehr starke Acidose hatten. Sie besaßen, wie sich später stets zeigte, auch wieder eine nennenswerte Toleranz für Kohlehydrate.

L. B. Kost am 31. Mai und 1. Juni 1896: 300 Fleisch, 4 Eier, 200 Sauerkraut, 50 Speck, 100 Milch.

J. H. Kost am 14. März 1903: 100 Milch, 250 Fleisch, 400 Gemüse (Kraut und Salat), 4 Eier, 60 Butter, 60 Käse, 500 Wein, 500 Kaffee, 300 Bouillon.

1) Über diab. und nicht diabetische Antointoxikationen mit Säuren. (Berlin. Hirschwald 1904).

M. L. Kost am 14. Januar 1901: 750 Kaffee, 200 Bouillion, Ei, 200 Rindfleisch, 25 Speck, 40 Butter, 40 Käse, 400 Weißkraut, 50 Milch.

In manchen Fällen fand sich auch ein Schwinden der Legal'schen nd Gerhardt'schen Reaktion an Hungertagen notiert.

Es finden sich also trotz des recht bedeutenden und prinpiellen Unterschiedes im Verhalten von Hund und Mensch gegen ohlehydratentziehung doch Fälle, die einen Übergang zu vernitteln scheinen.

Ich möchte gleich hier darauf hinweisen, daß sich ähnliche Schwanungen auch in den folgenden Versuchen fanden; sie fielen auch tets so aus, wie in den vorher angeführten Fällen, daß einzelne iere derselben Art sich wenig empfindlich oder unempfindlich gegen ine Entziehung von Kohlehydraten zeigten. Leider war es nicht nöglich, stets eine so große Anzahl von Tieren zu unseren Verichen heranzuziehen, daß die Resultate verallgemeinert werden önnen, besonders noch, da sich gelegentlich auch Differenzen in der rt der ausgeschiedenen Säuren fanden.

Sollte Anpassung an die verschiedene Ernährungsweise bei Iensch und Hund die Differenzen im Auftreten der Acidose beingen, so war bei Pflanzenfressern gegen Kohlehydratentziehung ine besondere Empfindlichkeit vorauszusetzen, d. h. — im unserem inne — eine besonders starke und prompte Ausscheidung von Acetonörpern bei reiner Eiweißfettdiät oder im Hunger zu erwarten, natürch nur unter der Voraussetzung, daß die Ausscheidung der Acetonörper als krankhafte Störung überhaupt bei allen Säugetieren unter hnlichen Bedingungen eintritt.

Eine weitere Stoffwechselstörung, die mit der Azidose wie mit ider anderen Säurevergiftung Hand in Hand geht, ist bei Hund nd Mensch die NH_3-Ausscheidung im Urin. Bei Pflanzenfressern oll sie fehlen; festgestellt wurde allerdings meines Wissens nur, aß beim Kaninchen NH_3-Vermehrung im Urin bei Säurezufuhr ehlt.[1])

Es handelte sich also in den folgenden Versuchen, darum festustellen:

1) ist die Acidose eine den Säugetieren gemeinsame Störung nd ist ihr Auftreten oder Ausbleiben nur von einem quantitativen Interschied der Reize abhängig,

---

1) Walter. Dieses Archiv VII. S. 148.
Kettner. Ibid. XXXXVII. S. 187.

2) steht diese Verschiedenheit des Eintritts im Zusammenhang mit der Ernährungsweise,

3) bedingt eben diese Ernährungsweise auch die Differenzen in der NH_3-Ausscheidung bei Säurezufuhr oder, wie in unserem Fall, bei endogener Säurebildung?

Bei der Mehrzahl der zu unseren Versuchen verwandten Tiere waren genaue Stoffwechelversuche, wie sie beim Hund leicht ausführbar sind, wegen unregelmäßiger Nahrungsaufnahme oder unkontrollierbarer Resorptionsverhältnisse nicht möglich. Es handelte sich deshalb vor allem darum, festzustellen, ob im Hunger eine Erhöhung der Acetonausscheidung stattfindet; ferner, wenn sie sich da nicht fand, ob sie im Hunger durch Phloridzinglykosurie herbeigeführt wurde Nur in wenigen Versuchen war es nötig, auch die Wirkung reiner Eiweißfettnahrung zu untersuchen.

Die Urine wurden stets unter Toluol aufgefangen und ließen nie Zeichen von Zersetzung erkennen, mit Ausnahme von Versuch VIII (10./11. 9.), wo bei dem schweren und ungebärdigen Tier der Käfig nicht regelmäßig gereinigt werden konnte.

Die Acetonausscheidung bei Kaninchen im Hunger untersuchte bereits Geelmuyden[1]); er fand, daß bei hungernden Kaninchen keine Acetonurie oder Diaceturie auftritt, daß sie sich in dieser Beziehung also anders als der Mensch verhalten. Bei gefütterten Tieren trat auch infolge des Zuckerstichs keine Acetonvermehrung ein. Die Angaben von Peiper[2]) über Acetonurie nach Exstirpation des Plexus coeliacus, die auch Mohr (l. c.) zitiert und als Hungeracidose deutet, beziehen sich nur auf qualitativen Acetonnachweis durch die Lieben'sche Probe und werden auch von Peiper kaum als sicher für eine Vermehrung der Acetons angesehen.

Wir machten noch einige Versuche mit Eiweiß- und Eiweißfettnahrung (Versuch I. S. 157).

Es scheint, daß die Acetonwerte mit der N-Ausscheidung unbedeutend ansteigen, jedenfalls nicht in ähnlicher Weise wie beim Menschen nach Kohlehydratentziehung. Bei mehreren in ähnlicher Weise mit Nutrosefütterung angestellten Versuchen fanden wir nie Legal'sche Reaktion im Urin.

In einem weiteren Versuch erhielt ein Kaninchen täglich 15 g Aleuronat und 10 g Olivenöl; die Acetonausscheidung betrug am

1) Zeitschr. f. phys. Chem. XXXIII. S. 435.

2) Zeitschr. f. klin. Med. XVII. S. 499.

Versuch I.

liches **Kaninchen** von 4090 g Gewicht erhält täglich mit der ındsonde **2 mal 25 g** Aleuronat, das nach unsern Analysen 5,6 % Kohlehydrate enthielt und dessen N-Gehalt 6,82 g war.

		N-Ausscheidung	Acetonausscheidung
II. 04	Hunger	–	
II.	angeg. Nahrung	3,63 g	4,9 mg
II.	„ „	6,18 g	9,7 mg
II.	„ „	Urin	verloren
II.	„ „	5,14 g	8,9 mg
II.	„ „	4,43 g	8,8 mg

ag 3,3 mg, die N-Ausscheidung 2,1 g; am folgenden Tag wurden 0,5 g Phloridzin Spuren Zucker (zirka 0,2 g) ausgeschieden, da- war schwache Legal'sche Reaktion vorhanden; nach der Titra- ı betrug die Acetonausscheidung 20,5 mg, die N-Ausscheidung r 1,37 g.

Erwähnen will ich hier noch, daß in allen Versuchen beim Kaninchen ı Phloridzin in 1 %iger Na_2CO_3-Lösung aufgelöst war: in den übrigen rsuchen wurde es stets in der ein einhalbfachen Menge Alkohol + m gleichen Gewicht Wasser gelöst, um einen Einfluß auf die NH_3-isscheidung zu vermeiden, obgleich die geringen Alkalimengen in Wirk-hkeit so schnell ausgeschieden werden, daß ein nennenswerter Ein-iß auf die NH_3-Ausscheidung kaum stattfindet. Die Acetonbestimmung urde stets durch die Intensität der Legal'schen Probe auf ihre Wahr-heinlichkeit hin kontrolliert; Alkohol in nennenswerten Mengen scheint ιach nicht in den Urin übergegangen zu sein, wie schon aus der ortdauer der Acetonausscheidung nach Aussetzen der Injektionen ge-chlossen werden kann.

Da bei derartigen Schwankungen in der N-Ausscheidung und ohl auch in der Eiweißresorption es doch nicht möglich schien, inen sicheren Überblick über den Stoffwechsel zu erlangen, zumal ine Kotabgrenzung beim Kaninchen nicht möglich ist, beschränkten ir uns des weiteren auf Versuche, die am hungernden Tiere orgenommen wurden. (Versuch II und III, S. 158.)

In Versuch II zeigte das kleine Tier bei recht geringer Zucker-usscheidung sehr hohe Azeton- und Oxybuttersäureausscheidung im Urin. (Wir gaben ihm $NaHCO_3$, da wir nach Untersuchungen von Loeb und Mohr[1]) am Menschen wissen, daß durch genügende

1) Centralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1902.

2) steht diese Verschiedenheit des Eintritts im Zusammenhang mit der Ernährungsweise,

3) bedingt eben diese Ernährungsweise auch die Differenzen in der NH_3-Ausscheidung bei Säurezufuhr oder, wie in unserem Fall, bei endogener Säurebildung?

Bei der Mehrzahl der zu unseren Versuchen verwandten Tiere waren genaue Stoffwechselversuche, wie sie beim Hund leicht ausführbar sind, wegen unregelmäßiger Nahrungsaufnahme oder unkontrollierbarer Resorptionsverhältnisse nicht möglich. Es handelte sich deshalb vor allem darum, festzustellen, ob im Hunger eine Erhöhung der Acetonausscheidung stattfindet; ferner, wenn sie sich da nicht fand, ob sie im Hunger durch Phloridzinglykosurie herbeigeführt wurde Nur in wenigen Versuchen war es nötig, auch die Wirkung reiner Eiweißfettnahrung zu untersuchen.

Die Urine wurden stets unter Toluol aufgefangen und ließen nie Zeichen von Zersetzung erkennen, mit Ausnahme von Versuch VIII (10./11. 9.), wo bei dem schweren und ungebärdigen Tier der Käfig nicht regelmäßig gereinigt werden konnte.

Die Acetonausscheidung bei Kaninchen im Hunger untersuchte bereits Geelmuyden[1]; er fand, daß bei hungernden Kaninchen keine Acetonurie oder Diaceturie auftritt, daß sie sich in dieser Beziehung also anders als der Mensch verhalten. Bei gefütterten Tieren trat auch infolge des Zuckerstichs keine Acetonvermehrung ein. Die Angaben von Peiper[2]) über Acetonurie nach Exstirpation des Plexus coeliacus, die auch Mohr (l. c.) zitiert und als Hungeracidose deutet, beziehen sich nur auf qualitativen Acetonnachweis durch die Lieben'sche Probe und werden auch von Peiper kaum als sicher für eine Vermehrung der Acetons angesehen.

Wir machten noch einige Versuche mit Eiweiß- und Eiweißfettnahrung (Versuch I. S. 157).

Es scheint, daß die Acetonwerte mit der N-Ausscheidung unbedeutend ansteigen, jedenfalls nicht in ähnlicher Weise wie beim Menschen nach Kohlehydratentziehung. Bei mehreren in ähnlicher Weise mit Nutrosefütterung angestellten Versuchen fanden wir nie Legal'sche Reaktion im Urin.

In einem weiteren Versuch erhielt ein Kaninchen täglich 15 g Aleuronat und 10 g Olivenöl; die Acetonausscheidung betrug am

1) Zeitschr. f. phys. Chem. XXXIII. S. 435.
2) Zeitschr. f. klin. Med. XVII. S. 499.

Versuch I.

nnliches Kaninchen von 4090 g Gewicht erhält täglich mit der lundsonde 2mal 25 g Aleuronat, das nach unsern Analysen 5,6 % Kohlehydrate enthielt und dessen N-Gehalt 6,82 g war.

		N-Ausscheidung	Acetonausscheidung
. II. 04	Hunger	–	
. II.	angeg. Nahrung	3,63 g	4,9 mg
. II.	" "	6,18 g	9,7 mg
. II.	" "	Urin verloren	
. II.	" "	5,14 g	8,9 mg
. II.	" "	4,43 g	8,8 mg

Tag 3,3 mg, die N-Ausscheidung 2,1 g; am folgenden Tag wurden 0,5 g Phloridzin Spuren Zucker (zirka 0,2 g) ausgeschieden, dawar schwache Legal'sche Reaktion vorhanden; nach der Titran betrug die Acetonausscheidung 20,5 mg, die N-Ausscheidung r 1,37 g.

Erwähnen will ich hier noch, daß in allen Versuchen beim Kaninchen Phloridzin in 1 %iger Na_2CO_3-Lösung aufgelöst war: in den übrigen rsuchen wurde es stets in der ein einhalbfachen Menge Alkohol + n gleichen Gewicht Wasser gelöst, um einen Einfluß auf die NH_3-sscheidung zu vermeiden, obgleich die geringen Alkalimengen in Wirkkeit so schnell ausgeschieden werden, daß ein nennenswerter Ein- auf die NH_3-Ausscheidung kaum stattfindet. Die Acetonbestimmung rde stets durch die Intensität der Legal'schen Probe auf ihre Wahreinlichkeit hin kontrolliert; Alkohol in nennenswerten Mengen scheint ach nicht in den Urin übergegangen zu sein, wie schon aus der tdauer der Acetonausscheidung nach Aussetzen der Injektionen gelossen werden kann.

Da bei derartigen Schwankungen in der N-Ausscheidung und hl auch in der Eiweißresorption es doch nicht möglich schien, en sicheren Überblick über den Stoffwechsel zu erlangen, zumal e Kotabgrenzung beim Kaninchen nicht möglich ist, beschränkten uns des weiteren auf Versuche, die am hungernden Tiere genommen wurden. (Versuch II und III, S. 158.)

In Versuch II zeigte das kleine Tier bei recht geringer Zuckersscheidung sehr hohe Azeton- und Oxybuttersäureausscheidung im in. (Wir gaben ihm $NaHCO_3$, da wir nach Untersuchungen von eb und Mohr[1]) am Menschen wissen, daß durch genügende

1) Centralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1902.

Versuch II.

Kaninchen ♂ 1750 g, Hunger vom 3. III. 04 ab, täglich 1 g $NaHCO_3$ mit der Schlundsonde, täglich Katheterismus mit Blasenspülung.

	5. III.	6. III.	7. III.	8. III.	9. III.	10. III.
N	0,799 g	0,792 g	1,18 g	1,25 g	0,746 g	0,674 g
Zucker	—	—	2,07 g*)	1,5 g*)	0	—
Aceton	6,2 g	5,2 mg	66,4 mg	225,6 mg	56,0 mg	6,2 mg
Oxybuttersäure	—	—	0,24 g	1,1 g	0,20 g	—
Gegeben	—	—	2 mal 0,5 Phloridzin	2 mal 0,5 Phloridzin	—	—

*) Durch Polarisation vor und nach der Vergährung bestimmt.

Versuch III.

Kaninchen 3400 g, Hunger vom 11. VI. 04 ab.

	13. VI.	14. VI.	15. VI.	16. VI.	17. VI.
N	1,915 g	3,171 g	3,567 g	1,368 g	4,60 g
Zucker	—	10,09 g*)	7,33 g*)	11,01 g*)	4,69 g*)
Aceton	6,3 mg	3,6 mg	5,9 mg	7,1 mg	44,6 mg
Gegeben	—	2,0 Phloridzin	2,0 Phloridzin	2mal 2,0 Phloridzin	2,0 Phloridzin 5g Buttersäure (neutral) subkutan*)

*) Zucker nach Allihn bestimmt.

**) Kaninchen kurz nach Beendigung des Versuchs unter Krämpfen gestorben.

$NaHCO_3$-Gaben eine erhebliche Azetonausscheidung in der Atemluft verhindert wird.) Auch bei zwei weiteren Kaninchen fanden wir bei Phloridzinglykosurie starke Legal'sche Reaktion im Urin; quantitative Bestimmungen wurden bei ihnen leider nicht vorgenommen. Einen Grund für das abweichende Verhalten in Versuch III und noch mehreren anderen Versuchen, die wir hier nicht anführen, konnten wir in der Versuchsanordnung nicht sehen, da auch $NaHCO_3$ bei diesen Tieren, zugleich mit dem Phloridzin gegeben, keine Acetonurie herbeiführte. Es müssen da wohl weitgehende individuelle Differenzen bestehen. Weitere Versuche können es vielleicht aufklären, worin diese bestehen und ob nicht durch weitere Schädigung die Empfindlichkeit gegen Zuckerentziehung wieder gesteigert werden kann. Jedenfalls scheint hier die Größe der Glykosurie nicht von der Bedeutung zu sein wie beim Hund.

So viel steht aber fest, daß auch die Kaninchen, die auf Phloridzinglykosurie mit Acidose reagieren, bei einfachem Hunger keine gesteigerte Acetonausscheidung

rin wie der Mensch erkennen lassen; wie beim Hund, ndet auch hier die Acidose wieder bei Aufhören der Zuckerheidung, ohne daß dem hungernden Tier Eiweiß oder Kohleıte zugeführt werden.

'ür weitere Versuche nahmen wir einen Pflanzenfresser aus einer en Gattung, die Ziege.

n Versuch IV wurden bei einer hungernden Ziege nur N und n, später, nachdem Phloridzin gegeben war, auch Zucker und die n im Ätherextrakt bestimmt. Da es sich nicht um eine optisch Säure handelte, geben wir hier nur die Drehung an, die der extrakt des Gesamturins, auf 10 ccm in Wasser gelöst, im 20 cm gezeigt hätte. Es lassen sich aus den Zahlen wenigstens Minimal- für die täglichen Ausscheidungen an rechtsdrehender Säure be- n.

Katheterismus war bei den Ziegen nicht gut möglich; da die Urin- an den späteren Tagen recht gering war, sind die Fehler in rinabgrenzung wohl recht groß.

Versuch IV.

Ziege (1) 30 kg, Hunger.

04	6./7. III.	7./8.	8./9.	9./10.	10./11.	11./12.	12./13.	13./14.	14./15.
	8,57 g	6,42 g	7,18 g	9,49 g	10,11 g	10,28 g	9,07 g	7,74 g	4,83 g
er	—	—	—	18 g	18,8 g	16,4 g	13,6 g	13,4 g	5,2 g
n	43,2 mg	10,0 mg	15,35 mg	501,9 mg	715,6 mg	868,4 mg	284,3 mg	141,2 mg	23,8 mg
(pol.)	—	—	—	—1,35°	+1,98°	+1,98°	+4,62°	—0,65°	0,0
nen	0	0	0	Spur	+	Flock.	Reichl. Flock.	Reichl. Flock.	Flock.
en	0	0	0	4 g Phlor. 8,0 Alkohol 4,0 Wasser	dgl.	0	0	0	0

ie Ätherextrakte aus den verschiedenen Urinportionen werden igt, eingedampft, in Äther gelöst, durch Schütteln mit bei 110° geetem Kupfersulfat und Tierkohle ohne Mühe entfärbt, abfiltriert, enig Wasser gewaschen. Aus dem Ätherrückstand wird mit Zinkıat das Zinksalz dargestellt, das durch Alkohol in mehreren onen gefällt wird.

) Leicht durch Alkohol fällbare Fraktion.
0,1200 g Salz (lufttrocken)
liefert 0,1045 g Salz (bei 110° getrocknet)
nach Glühen 0,0350 ZnO = 0,02809 g Zn

Für $ZnC_6H_{10}O_6+2H_2O$

	berechnet	gefunden
Kristallwasser	12,90 Proz.	12,92 Proz.
Zink	26,75 „	26,88 „

Für das Molekulargewicht der freien Säure

gefunden	statt
89,42	90,0

0,5054 g Zinksalz auf 10 cc in Wasser gelöst,
Drehung im 20 cm-Rohr — 0,76
Drehung nach Ausfällen des Zinks mit H_2S (etc.) + 0,11
0,5954 g (bei 110° getrocknet) auf 10 cc in Wasser gelöst,
Drehung im 20 ccm-Rohr — 0,94

2) Schwer durch Alkohol fällbares Zinksalz.
0,1156 g Zinksalz (bei 110° getrocknet)
liefern 0,0399 g ZnO = 27,70 % Zink

3) Aus Alkohol durch Äther gefälltes Zinksalz
0,1240 g Zinksalz (bei 110° getrocknet)
liefern 0,0454 g ZnO = 29,38 % Zn.

Das letzte Zinksalz zeigt noch Links-, die aus ihm dargestellte Säure noch Rechtsdrehung. Der Ätheralkohol wird abdestilliert, die Lösung wird mit konzentrierter $AgNO_3$-Lösung versetzt: es entsteht ein Niederschlag, der sich schnell beim Stehen, augenblicklich beim Erhitzen schwärzt.

Die in großen Mengen ausgeschiedene rechtsdrehende Säure ist nach Kristallwasser-, Zinkgehalt und Drehung zweifellos d-Milchsäure. Oxybuttersäure scheint hingegen in diesem Versuch nur in ganz geringen Mengen ausgeschieden zu werden; sie beeinflußt aber wohl trotzdem durch ihre stärkere Drehung die aus der Gesamtdrehung berechneten Milchsäurewerte sehr bedeutend, z. B. dürfte am 12./13. Juli durch schnelles Absinken der Oxybuttersäure, parallel dem Absinken des Acetons, die starke Rechtsdrehung des Ätherextrakts bedingt sein. An den folgenden Tagen war die Gesamtmenge des Ätherextraks überhaupt sehr gering, sodaß wesentliche Mengen Milchsäure und Oxybuttersäure, deren Drehung sich gegenseitig hätte ausgleichen können, sicher nicht vorhanden waren.

In den schwerer fällbaren Portionen des Zinksalzes waren, wie aus dem höheren Zinkgehalt geschlossen werden kann, niedrigere Fettsäuren; doch reichte ihre Menge nicht zur Indentifizierung hin.

(Versuch V, S. 161.)

Aus den gesamten Ätherextrakten des Urins werden durch Alkoholfällung 0,0983 g Zinksalz gewonnen, bei 110 g getrocknet 0,0971 g; die Verbrennung liefert 0,0185 g ZnO.

Molekulargewicht der (einbasischen) Säure berechnet 181. Um Hippursäure dürfte es sich wohl nicht gehandelt haben, da ihr Zinksalz 5 Mol. Kristallwasser enthält. [1])

1) Löwe, Jahresber. über die Fortschr. d. Chemie. 1855. S. 836.

Versuch V.

ege (2) eingesetzt am 18. IX. 04 abends. Gewicht 24,4 kg. Hunger.

	19./20. IX.	20./21.	21./22.	22./23.	23./24.	24./25.	25./26.	26./27.
	6,99 g	6,97 g	6,62 g	2,72 g	15,35 g	9,30 g	8,32 g	3,84 g
als NH_3	0,123 g	0,093 g	0,162 g	0,075 g	0,721 g	0.293 g	0,141 g	0,077 g
eton	9,7 mg	13,5 mg	17,4 mg	61,9 mg	454,5 mg	275,6 mg	164,4 mg	148,9 mg
ybuttersäure	Keine Drehung im Ätherextrakt			0	0,25 g	0,31 g	0,19 g	0,25 g
cker	—	—	—	6,9 g	33,4 g	16,6 g	15.6 g	10,6 g
: NH_3	57	75	41	36	21	32	58	50
merkungen	Reakt.: alk.	alk. 0 Alb.	alk. 0 Alb.	neutral 0 Alb.	schw. sauer 0 Alb.	sauer Alb. +	schw. alk. Alb. +	—
geben	—	—	—	4,0 Phloridzin 3,0 Alkohol	dgl.	dgl.	0	0

Versuch VI.

Ziege (3) Hunger vom 14. III. 05 ab.

	15/16 III.	16/17	17/18	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24		24/25	25/26	26/27	27/28
	5,82 g	5,88 g	6,28 g	8,51 g	11,32 g	14,66 g	15,55 g	14,87 g	1,99 g	10,19 g	13,92 g	11,19 g	8,82 g	6,60 g
NH_3	0,098 g	0,139 g	0,185 g	0.283 g	0,533 g	1,22 g	1,434 g	1,43 g	0,273 g	0,401 g	0,792 g	0,844 g	0,62 g	0,519 g
r	—	—	—	15,05 g	26,25 g	30 g	36,9 g	30,9 g	6,85 g	27 g	35,2 g	30,2 g	13,8 g	1,65 g
ı	21,6 mg	10,6 mg	14,2 mg	46,9 mg	359 mg	716 mg	1088 mg	1095 mg	175 mg	558 mg	855 mg	538 mg	385 mg	15 mg
tter- e	—	—	—	0,22 g	0,18 g	0,39 g	1,1 g	nicht bestimmt						
s -	59	42	34	30	21	22	11	10	7,3	25	18	13	14	13
gen	Reakt.: alk.	alk.	neutral	sauer	umphot.	sauer	st. sauer	sauer	Sp. alk.*)	schw. alk.	—	—	—	—
n	—	—	—	5,0 Phloridz.	dgl.	dgl.	dgl.	—	—	**)	—	—	—	—

*) War mit alkalischem Leitungswasser stark verdünnt.

**) 10 g Buttersäure, mit NaOH neutralisiert, subkutan; ein Einfluß auf die Aceton-
idung zeigte sich nicht.

Die vereinigten Ätherextrakte (ausgenommen die vom 24. und 25. .rz) wurden mit Zinkkarbonat unter Erwärmen neutralisiert, mit Tierhle entfärbt, dann bis auf wenige ccm eingedampft; mit Alkohol d Alkohol-Äther läßt sich kein kristallinischer Niederschlag erzeugen.

Der Alkohol und Äther werden abgedampft, die wässerige Lösung mit H_2S vom Zink befreit, H_2S im Luftstrom verjagt. Die Säuren werden dann auf dem siedenden Wasserbad im Vakuum, wobei mehrmals Wasser nachgefüllt wird, überdestilliert, bis zuletzt nur noch Spuren Säure übergehen.

Das Destillat wird 30 cc$N_{10}Na_2CO_3$ neutralisiert, dann auf dem Wasserbad stark eingedampft. Beim Kochen mit Sublimatlösung entsteht ein weißer Niederschlag, mit $AgNO_3$-Lösung weiße Fällung, die sich schnell bräunt. Das Filtrat und das Waschwasser scheiden beim Eindampfen schwarzes Silber ab. Zu irgend welchen Darstellungen reichen die geringen Säuremengen nicht aus; es dürfte sich wohl zum Teil wenigstens um Ameisensäure gehandelt haben.

Der Rückstand wird mit 100 cc 50%iger Schwefelsäure versetzt und unter öfterem Nachfüllen von Wasser aus einer Retorte überdestilliert. Die ausgeschiedenen öligen Säuren werden in Äther aufgenommen, der Äther gewaschen; die Säuren, die beim Verdunsten des Äthers zurückbleiben, kristallisieren nicht. Sie werden mit NaOH neutralisiert, auf wenige ccm eingedampft und durch Zusatz von $AgNO_3$ ins schwerlösliche Silbersalz übergeführt. Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Äther. 0,1116 Silbersalz über Schwefelsäure getrocknet liefern 0,0586 g Silber.

Molekulargewicht des Salzes (unter Annahme einer einbasischen Säure) 205,7, der Säure 97,7.

Es handelt sich wohl um ein Gemisch von Salzen, darunter auch sicher eine Säure mit mehr als vier Kohlenstoffatomen (Krotonsäure hat das Molekulargewicht 86). Es könnte sich um eine höhere gesättigte Säure oder ein höheres Homologon der Krotonsäure handeln. (Hippursäure, die bei der Destillation Benzoesäure hätte liefern können, war wohl sicher, wenn sie überhaupt vorhanden war, schon früher bei dem Lösen in wenig Wasser und Äther entfernt worden.)

Das Silbersalz wird mit Salzsäure zersetzt, die Säure nochmals ausgeäthert und gewaschen. Beim Stehen des Ätherrückstands im Eisschrank scheiden sich aus dem Syrup weiße Kristallnadeln ab; sie werden auf Tonplatte ausgestrichen und mit Äther gereinigt. Schmelzpunkt 41°. Nach Umkristallisieren aus Petroläther Schmelzpunkt 56°. Zu weiterem Reinigen reicht die Substanzmenge nicht aus. Die Säure reduziert stark Kaliumpermanganat; es dürfte sich wahrscheinlich um unreine Krotonsäure gehandelt haben.

Die drei Ziegen, die uns zu unseren Versuchen dienten, verhielten sich recht verschieden unter den gewählten Versuchsbedingungen; gemeinsam ist aber allen, daß bei Hunger allein keine deutliche Acetonvermehrung im Urin auftritt. Wohl aber finden wir recht erhebliche Aceton- und Säureausscheidung bei den Hungertieren mit Phloridzindiabetes. Dabei ist in Versuch V und VI, in denen NH_3-Bestimmungen im Urin ausgeführt wurden, recht deutlich zu erkennen, daß die Tiere genau wie der Hund und der Mensch

bei gesteigerter Säureausfuhr im Urin NH_3 zur Neutralisation verwenden, sich also nicht wie die Kaninchen verhalten, die bisher als Typus der Pflanzenfresser galten.

Große Differenzen zeigten sich dagegen in der Natur und Menge der ausgeschiedenen Säuren. In Versuch V und VI konnte Milchsäure nicht nachgewiesen werden, wurde also jedenfalls nicht in erheblicher Menge ausgeschieden. Weitere Säuren in größerer Menge außer der Oxybuttersäure, die wohl nach Drehung und Darstellung der Krotonsäure (?) angenommen werden darf, ließen sich nicht mit Sicherheit nachweisen und identifizieren. In Versuch IV und VI ist auch recht deutlich zu erkennen, daß ohne Nahrungszufuhr die Acetonausscheidung beim Nachlassen der Glykosurie wieder zu normalen Werten absinkt.

Da sich in unseren Versuchen beim Pflanzenfresser in keinem Fall eine Acidose durch Hunger allein erzielen ließ, wir also nicht mehr annehmen konnten, daß allein das Bedürfnis und die Gewöhnung an Kohlehydratnahrung die Empfindlichkeit — in unserem Sinn — gegen ihre Entziehung bedingt, sahen wir zu, wie ein Tier, das gleich dem Menschen omnivor ist, das Schwein, sich bei der Änderung seiner Ernährung verhält.

Versuch VII.

Schwein, 30 kg Gewicht, Hunger seit dem 3. IX. 04.

	4./5. IX.	5./6.	6./7.	7./8.	8./9.	9./10.	10./11.	11./12.	12./13.	13./14.
N	5,96 g	5,63 g	5,09 g	9,85 g	11,58 g	12,95 g	11,37 g	8,85 g	6,50 g	8,75 g
N als NH_3	0,466 g	0,675 g	0,644 g	1,28 g	1,62 g	1,69 g	—	—	—	—
Aceton	26,2 mg	31,4 mg	104,9 mg (Legal +)	551 mg	682 mg	709 mg	502 mg	265 mg	252 mg	63,8 mg
Oxybuttersäure	—	—	0,41 g	0,81 g	0,83 g	0,65 g	0,38 g	0,16 g	0,098 g	—
Zucker	—	—	—	40,6 g	36,0 g	36,2 g	27,3 g	19,4 g	14,4 g	5,4 g
Reaktion	alk.	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	amphot. (zersetzt)	—	—	—
N-NH_3	13	8,3	7,9	7,7	7,1	7,7	–	—	—	—
Gegeben	—	—	—	5 g Phlorz.	—	—	—	—	—	—

Hier trat tatsächlich schon bei einfachem Hunger deutliche Vermehrung der Acetonausscheidung und Linksdrehung im Ätherextrakt des Urins auf; sehr viel stärker wurde beides bei der Phloridzinglykosurie; doch wurde die Oxybuttersäureausscheidung überhaupt

nicht sehr hoch. Die NH_3-Ausscheidung stieg auch hier parallel der Säureausscheidung und wohl auch der Alkaliverarmung an; sie war am ersten Versuchstag, nach einem Hungertag, schon recht groß.

Dagegen ließ sich durch Eiweißfettnahrung allein nicht wie beim Menschen, Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung hervorrufen (Versuch VIII).

Versuch VIII.

Gleiches Tier wie in Versuch VII. Gewicht 33 kg.
Täglich 100 g Nutrose und 50 g Schmalz als Brei mit Wasser angerührt

	30. IX. 04	1./2.	2./3.	3./4.
N	15,25 g	14,07 g	12,01 g	11,77 g
Aceton	59,5 mg	26,6 mg	27,6 mg	31,4 mg

So schien tatsächlich der Mensch mit seiner Empfindlichkeit gegen Kohlehydratmangel in der Nahrung eine Sonderstellung einzunehmen. Es blieb noch übrig, den Stoffwechsel bei Primaten als Verwandten des Menschen zu untersuchen; es konnte sich bei dem hier besprochenen Verhalten im Stoffwechsel um eine Reaktion handeln, die in gleicher Weise besonders einer Tierklasse angehört. Wir gehen so von unserer ursprünglichen Voraussetzung ab, daß die Art der Ernährung für die Empfindlichkeit gegen Kohlehydratentziehung maßgebend ist, trotzdem wir uns beim Affen wieder zu einem Tier wenden, das vorzugsweise von Pflanzenkost lebt. Zu unseren Versuchen diente uns eine männliche recht kräftige grüne Meerkatze. (Höhere Affen waren damals bei Hagenbeck nicht zu erhalten. Versuch IX und X S. 165.)

In Versuch IX fand an den Tagen mit starker Kohlehydratüberfütterung jedenfalls erhebliche N-Retention statt; ihre Größe konnte nicht genauer bestimmt werden, da das Tier seine Fäzes fast immer mit den Nahrungsresten verschmierte und dadurch eine N-Bestimmung in ihnen unmöglich machte. Eine nennenswerte N-Retention hört aber sicher bei Entziehung der Kohlehydrate, also bei reiner Eiweißfettfütterung auf; es scheint etwa N-Gleichgewicht zu bestehen. Die Kalorienzufuhr am 14., 15. und 16. September 1904 ca. 300 Kal pro Tag dürfte noch genügend sein. Es zeigt sich dabei eine starke NH_3-Vermehrung im Urin und eine Steigerung der Acetonausscheidung auf mehr als das Fünffache. Als mit der Eiweißzufuhr noch weiter ge-

Versuch IX.

Affe 6650 g.

r 1904	6./7.	7./8.	12./14.	13./14.	14./15.	15./16.	16./17.	17./18.	18./19.
	1,36 g	1,33 g	2,48 g	2.59 g	3,00 g	3,67 g	3,51 g	3,58 g	2,59 g
Hs	0,028 g	0,027 g	0,06 g	0,062 g	0,094 g	0,157 g	0,198 g	0,257 g	0,23 g
	14,6 mg	16,8 mg	17,2 mg	27,7 mg	18,6 mg	49,8 mg (Legal +)	96,7 mg	56,1 mg	23,2 mg
	790 g Kartoffeln	720 g Kart.	780 g Kart. 88 g Ei*)	800 g Kart. 81 g Ei**)	170 g Ei	183 g Ei	175 g Ei	234 g Ei	45 g Ei 800 g Kart.
r tion	3,27 g alkal.	2,98 g alkal.	6,15 g alkal.	6,31 g alkal.	— sauer	— stark sauer	— stark sauer	— stark sauer	— —

8 g Ei = 1,86 g N.
1 g Ei = 1,82 g N.

Versuch X.

Affe (Hunger).

	5/6. X. 04	6./7.	7./8.
N	1,10 g	1,76 g	1,34 g
Aceton	14,7 mg	102,5 mg	157,1 mg Gerhardt +
Oxybuttersäure	—	—	0,20 g

wird, fällt die Acetonausscheidung wieder, genau wie es Rosen- bei sehr starker Eiweißzufuhr beim Menschen fand. Bei Zu- r reichlichen Menge Kohlehydrate sinkt die Acetonausscheidung iter auf den Durchschnittswert der Normaltage. Stärkere ie und auch leichte Oxybuttersäureausscheidung zeigen sich bei iger Nahrungsentziehung. (Versuch X).

finden also hier beim Affen in vollständiger Übereinstim- it der Acidose beim Menschen starke Acetonurie infolge von

entralbl. f. innere Med. 1895.

Kohlehydratentziehung und Inanition. Auch die NH_3-Ausscheidung zum Zweck der Säureneutralisation im Urin scheint in der gleichen Weise zu erfolgen.

Die Resultate unserer Versuche lassen sich in Folgendem kurz zusammenfassen:

1) Die Vermehrung der NH_3-Ausscheidung zugleich mit stärkerer Säureausscheidung im Urin oder bei „sauerer" Nahrung scheint bei den Säugetieren sehr weit verbreitet zu sein; Mensch, Hund, Ziege, Schwein und Affe zeigen sie. Die einzige Tierart, der eine solche Regulation nicht möglich ist, scheint nach dem, was bis jetzt an Untersuchungen vorliegt, das Kaninchen zu sein. Es handelt sich dabei also nicht hier um den Unterschied in der Ernährung (mit Fleisch- oder Pflanzenkost).

2) Sämtliche untersuchten Säugetiere zeigten die Eigenschaft, auf Entziehung von Kohlehydraten mit einer Acidose zu reagieren. Während aber Mensch und Affe schon auf das Fehlen der Kohlehydrate in der Nahrung allein mit Acidose reagieren, zeigt das Schwein ein solche erst bei vollständiger Nahrungsentziehung, die übrigen Tiere — und auch dann nicht alle einmal regelmäßig — bei Phloridzinglykosurie im Hunger oder bei N-Verlust.

Es zeigen also in unserem Fall die Tiere mit gleicher Ernährungsweise keineswegs die gleiche Empfindlichkeit in ihrer Reaktion gegen Kohlehydratentziehung; sondern nur zwei morphologisch Verwandte — Mensch und Affe — bieten unter gleichen Bedingungen auch dieselbe Stoffwechselstörung dar. Recht auffällig ist, daß bei den verschiedenen Ziegen die Fettsäuren in Menge und Art so wechseln. Doch muß ich zunächst darauf hinweisen, daß auch vielleicht Ziege 2 und 3 geringere Mengen Milchsäure im Urin hatten, die sich bei Anwesenheit anderer Fettsäuren ja leicht dem Nachweis als Zinksalz entziehen können. Weiterhin erscheint nach Arakis[1]) Untersuchungen Milchsäure im Urin bei den verschiedensten Störungen, Sauerstoffmangel, Abkühlung, bei CO-Vergiftung, bei Vergiftung mit Strychnin, Kurare, Veratrin, Phosphor, Amylnitrit und noch mit verschiedenen anderen Substanzen. Nach Ashers[2]) Ansicht ist sicher nicht, wie Araki annahm, bei all diesen Störungen, die zu Milchsäureausscheidung führen, der O-Mangel das maßgebende. Es wird sich wohl bei der Fermentwirkung zur Verbrennung der Milchsäure um einen recht empfindlichen

1) Zeitschr. f. phys. Chem. XV, XVI, XVII, XIX, XX.

2) Asher und Jackson, Zeitschr. f. Biologie XLI.

organg handeln, der durch die verschiedensten Schädigungen, unter ınen besonders auch O-Mangel, gestört wird. In unserem Fall (Veruch IV) erfolgt die Störung einmal bei Zuckerentziehung oder vieleicht auch durch die Phloridzinvergiftung. Die Milchsäure schien in iesem Fall allerdings fast vollständig die Oxybuttersäure zu ersetzen. ber den Zusammenhang der beiden Fettsäuren wissen wir bis jetzt ast noch nichts; nur handelt es sich bei der „Acetonurie" auch m eine sekundäre Schädigung in der Verbrennung einer Oxysäure, eren Übergang in aktive Milchsäure durch einfache Oxydation ınd CO_2-Abspaltung nicht unmöglich erscheint.

XII.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Ueber den Wasserwechsel des fiebernden Menschen.

Von

Doz. Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki.

Für das volle Verständnis der meisten Fragen, welche Stoff- und Wärmehaushalt des Menschen betreffen, ist die Feststellung der Wasserbilanz von größtem Interesse. Damit steht nun keineswegs die kleine Zahl einschlägiger Experimentaluntersuchungen im Einklang. Das liegt einmal an den großen Schwierigkeiten, welche eine so komplizierte Frage wie der Wasserwechsel an und für sich bietet. Ferner bilden technische Anordnung und Kostspieligkeit des Versuchsapparates fast unüberwindliche Hindernisse, zu denen noch das Unvermögen hinzutritt, anstrengende, viele Stunden dauernde Versuche an Menschen, zumal an Kranken, anzustellen. Denn es handelt sich nicht allein darum, die gesamte Summe der Wassereinfuhr und -ausfuhr zu bestimmen, sondern auch die einzelnen Summanden der Wasserabgabe gleichzeitig und gesondert kennen zu lernen. Hat doch die jeweilige Verteilung des Wassers auf die einzelnen Wege der Ausscheidung für die Stoff- und Wärmeabgabe eine ganz verschiedene Bedeutung. Derartige Versuche sind weder an Menschen noch an Tieren seither ausgeführt worden.

Auch der Wasserumsatz als Ganzes ist am Menschen nur in relativ wenigen Stoffwechsel-Versuchen mittels des Pettenkofer-Voitschen Apparates [1]) und neuerdings mit dem anscheinend noch vollkommeneren Apparate Atwaters [2]) geprüft worden. Und von Untersuchungen an Kranken kennen wir nur die von Petten-

1) Pettenkofer u. Voit: Zeitschr. f. Biolog. Bd. 2. 1866. S. 459. Die Arbeiten aus d. Rubner'schen Laboratorium s. Arch. f. Hygiene, auch bei Rubner: Gesetze des Energieverbrauchs. Leipzig u. Wien. Deuticke. 1902, ferner Rubner: Beitr. z. Ernährung im Knabenalter. Berlin. Hirschwald. 1902.

2) Altwater: Asher-Spiro: Ergebnisse der Physiologie. III. 1. 1904. S. 497.

ofer und Voit ausgeführten Experimente in je einem Falle von iabetes [1]) und Leukaemie [2]).

An fiebernden Kranken sind solche allein zuverlässige Bestimmungen unseres Wissens noch nicht unternommen worden. Und doch ären sie sehr erwünscht, da sie voraussichtlich mit Sicherheit entheiden dürften, ob unter dem Einfluß des Fiebers eine Veränderung es Wasserwechsels stattfindet, ob und inwieweit die Lehre von der asserretention im Fieber zu Recht besteht.

Bei den meisten Infektionskrankheiten, namentlich in deren ersten agen, beobachtet man in der Regel eine Verminderung der Urinenge und kann gleichzeitig ohne komplizierte Untersuchungsmethode ne entsprechende Steigerung des Wasserverlustes durch Haut, Lunge ler Darm nicht nachweisen. Außerdem wächst bisweilen beim bklingen des Fiebers und in der Rekonvaleszenz die Harnmenge zu ner unverhältnismäßigen Größe an, sodaß man zu der Annahme eführt werden kann, daß der Organismus während des Fiebers asser aufspeichert, welches erst nach dem Temperaturfall wieder usgeschieden wird. Diese durch das Fieber bedingte Wasserretention, eren Existenz allerdings bisher nie einwandsfrei erwiesen ist, wurde verschiedenster Weise in innigen Zusammenhang mit dem Wesen nd dem ganzen Mechanismus des Fiebers gebracht.

Deshalb erscheint es uns notwendig, zunächst auf einige wichgere Untersuchungen näher einzugehen, welche die aufgeworfene Frage ehandeln. Hier ist in erster Linie eine größere Arbeit v. Leyden's [3]) nennen. Leyden machte keine direkten Bestimmungen des asserwechsels, sondern ermittelte nach dem alten Verfahren des anctorius [4]) das Gewicht sämtlicher Ingesta und Egesta und das örpergewicht des betreffenden Kranken in bestimmten Zeitintervallen. Die Differenz des Körpergewichtes, welche man als „unerklichen Gewichtsverlust" oder als „Perspiratio insensibilis" [5]) zu

---

1) Pettenkofer u. Voit: Zeitschr. f. Biolog. Bd. III. 1867. S. 380.

2) Dieselben, ebenda Bd. V. 1869. S. 319.

3) Leyden: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5. S. 273.

4) Sanctorius bediente sich als erster der Wage zur Bestimmung des „unmerklichen Gewichtsverlustes". Seine Beobachtungen hat er in seiner rs de statica medicina etc." niedergelegt. Näheres findet man über ihn und ne Arbeiten bei Weyrich: Die unmerkliche Wasserverdunstung der menschl. ut. Leipzig. 1862. S. 7.

5) Der Begriff „Perspiratio insensibilis" war ursprünglich mit dem des „unrkl. Gewichtsverlustes" identisch; im Laufe der Jahre gewöhnte man sich aber an, unter „Perspiratio insensibilis" oder „Perspiration" lediglich die physiisch bedingte Wasserverdunstung der Haut zu verstehen. Man nahm also für

bezeichnen pflegt, besteht vorwiegend — zu etwa 80 % — aus dem während der betreffenden Zeit durch Haut und Lunge ausgeschiedenen Wasser. Sie gibt deshalb in der Regel auch einen gewissen Aufschluß über die Größe der auf diesen Wegen verlorenen Wassermenge. Leyden's Beobachtungen beschränkten sich auf die Feststellung dieses Gewichtsverlustes bei zahlreichen Fieberkranken und in den verschiedenen Stadien des Fiebers. Die Aufstellung einer Wasserbilanz wurde nicht versucht. Der genannte Autor kam zu folgenden Resultaten: [1])

Während bei fieberlosen Menschen der stündliche Gewichtsverlust etwa 0,73 ‰ des Körpergewichtes beträgt, ist er

bei hohem Fieber etwa	=	1,0 ‰
bei remittierend. Fieber	=	1,2 „
in der Krise	=	1,55 „
im epikritischen Stadium	=	0,85 „
im Beginn der Rekonvaleszenz	=	0,64 „
bei hektischem Fieber	=	0,99 „

Die große Gewichtseinbuße, welche die Zeit der Krise charakterisiert, glaubte Leyden auf die Ausscheidung während der Fieberhöhe retinierten Wassers beziehen zu müssen, da unmittelbar nach der Krise keine ausgleichende Gewichtszunahme eintrat, vielmehr größere Gewichtsabnahmen oft bis in die Rekonvaleszenz hinein fortdauerten.

Diese von Leyden ausgesprochene Vermutung einer Wasseraufspeicherung im fiebernden Organismus ist in einer Reihe von Arbeiten diskutiert worden. Besonders wertvolle und ausführliche Erörterungen finden sich in den Monographien Senators [2]) und Garratts. [3])

Beide Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Retention von größeren Wassermengen im Fieber kein irgendwie konstantes Symptom

---

die Wasserabgabe durch Haut und Lunge drei Prozesse an: die Perspiration, die Transpiration (oder Schweißsekretion) und die Respiration. Deshalb tut man gut, um Mißverständnissen vorzubeugen, die alte Bedeutung der „Perspiratio insensibilis“ ganz fallen zu lassen und dafür nur den eindeutigen, allerdings etwas umständlichen Ausdruck „unmerklicher Gewichtsverlust“ zu gebrauchen.

1) Leyden: l. c. S. 360 u. 361.

2) Senator: Untersuch. über d. fieberhaft. Prozeß. Berlin, Hirschwald. 1873, S. 127.

3) Garratt: Observations on metabolism in the febrile state in man. Medico-Chirurgical Transactions Vol. 87. London 1904.

darstellt, und daß sie jedenfalls in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dem fieberhaften Prozeß an sich steht.

So sagt Senator:[1]) „Ich finde es wohl begreiflich, daß ein 'iebernder, der sehr viel Wasser trinkt, einen Teil davon eine Zeit ang zurückbehält, weil die Verdunstung trotz ihrer Steigerung nicht usreicht, um gleich alles wieder fortzuschaffen. Aber dies ist gar ichts Besonderes oder dem Fieber Eigentümliches." Und Garratt[2]), er sich auf Jahre lange, allerdings nur klinische Beobachtungen tützt, kommt betreffs dieser Frage zu folgendenden interessanten rgebnissen:

1) „Die Verminderung der Urinausscheidung ist eine häufige, ber nicht konstante Begleiterscheinung des Fiebers. Sie ist in allerster Linie bedingt durch den gesteigerten Wasserverlust auf anderen 'egen, oft geht ihr eine gesteigerte Diurese während der Inkubaonszeit voraus, und häufig ist sie begleitet von verminderter Flüssigeitseinfuhr.

2) Eine erhebliche Vermehrung des insensiblen Wasserverlustes esteht in allen Perioden des Fiebers, aber vorwiegend beim Temeraturfall. Dieselbe überwiegt die Verminderung des Urinwassers, daß der Körper während des Fiebers weniger Wasser enthält als ı gesunden Tagen.

3) Die Abgabe von Wasser hält während des Fiebers nicht nmer gleichen Schritt mit dem Verlust an festen Bestandteilen, aber enn die Temperatur fällt, wird alles überflüssige Wasser eliminiert, nd wahrscheinlich oft noch mehr, sodaß die Gewebe zu dieser Zeit ngewöhnlich trocken werden.

4) Eine absolute Wasserretention findet, abgesehen von Fällen, ı welchen die Nieren erkrankt sind, nur in sehr wenigen Fiebern att. Dann ist auch die Ausscheidung von anderen Substanzen eine nvollständige und es bestehen gleichzeitig ernste Symptome. In nderen Fällen zeigt sich niemals eine solche Retention, bis die ekonvaleszenz eingetreten ist, und der Körper sein früheres Gewicht ieder gewinnt."

Andere Autoren, welche die Aufspeicherung von Wasser im rganismus als eine ständige Begleiterscheinung des Fiebers beachteten, sprachen zum Teil diese als Ursache, zum Teil auch als lge der Temperatursteigerung an.

Nahm man eine relativ zu geringe Wasserverdunstung neben

1) Senator l. c. S. 129.
2) Garratt l. c. S. 25.

ungenügender Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung als bedeutsamste Ursache der fieberhaften Temperaturerhöhung in Anspruch, war man, solange dabei nur der äußere Mechanismus des Fieberprozesses gemeint war, vollkommen im Recht.[1]) Aber diese relativ verminderte Wasserabgabe ist im Grunde doch kein ausschlaggebender, wesentlicher Faktor für die Entstehung der Fiebertemperatur; vielmehr ist sie nur eine uns zur Beobachtung kommende Äußerung eines viel komplizierteren Regulationsvorganges.

Keineswegs sind wir noch berechtigt anzunehmen, daß durch Verengerung der Hautgefäße und direkte nervöse Einwirkung auf die Schweißdrüsen allein oder vorwiegend die Temperatursteigerung zustande käme, daß es sich im Fieber lediglich um eine Insuffizienz der Wärmeabgabe handele. Denn auch dann, wenn wir bei Fiebernden, z. B. durch Pilocarpin, profusen Schweiß erzeugen, bleibt die erhöhte Körpertemperatur in der Regel unverändert.[2]) Die im Fieber relativ verminderte Wasserabgabe der Haut ist auch nicht für eine Wasseraufspeicherung in den Geweben verantwortlich zu machen, wie dies u. a. Senator (s. oben S. 171) tat. Denn der Ausgleich eines abnorm hohen Wassergehaltes des Organismus geschieht immer durch die Nieren. Wenn also eine absolute Wasserretention im Verlaufe fieberhafter Erkrankungen wirklich stattfindet, so muß sie auf eine Insuffizienz des Harn- oder des Zirkulationsapparates zurückgeführt werden, oder es liegen ihr besondere physikalische und chemische Veränderungen der Gewebe zugrunde.

Dieser Gedanke führt uns zu den Untersuchungen über Wärme und Fieber von Herz.[3])

Herz glaubte als Ursache der Temperaturerhöhung im Fieber einen ganz eigenartigen wärmebildenden Prozeß ansprechen zu müssen. Indem er seine an infizierten Hefekulturen gewonnenen Resultate auf die Zellen des tierischen Organismus übertrug, kam er zu dem Begriffe des „Fiebers der Zellen". Die Einzelelemente des Körpers werden nach seiner Ansicht wärmer infolge der Infektion, weil besondere physikalische Prozesse sich in ihnen abspielen, die mit dem Vorgang der Quellung am meisten Ähnlichkeit haben. Diese Wasseraufnahme in die Zellen verursacht die Temperaturerhöhung, das, was wir Fieber nennen.

Eine geistvolle, aber vorerst nicht bewiesene Vermutung! Denn

1) Lang: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904. S. 368.

2) Rosenberger: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. 1897. S. 561.

3) Herz: Untersuchungen über Wärme u. Fieber. Wien u. Leipzig. Wilh. Braumüller 1893.

die vom genannten Autor durch Spekulationen gestützte Beweisführung ist ebenso wie seine Versuchsmethode, welche die Wasserbereicherung der Zellen dartun sollte, nicht ausreichend.

Die Herz'sche Auffassung der Fieberentstehung ist deshalb mit Recht nicht in Aufnahme gekommen. Kann man doch das Plus an Wärme, das bei Fiebernden gebildet wird, schon durch die dem Fieber eigentümliche Steigerung der normalen Zersetzungen vollkommen erklären, sodaß ein andersartiger wärmebildender Vorgang, wie ihn Herz annimmt, garnicht in Frage kommt. (Krehl.[1]))

Nach dem Gesagten besteht also vorderhand keine Berechtigung eine Wasseraufspeichung im Körper als Ursache des Fiebers zu betrachten. Aber als Folge davon?

Zu dieser Anschauung kamen in einer längeren Beobachtungsreihe an einer Typhuskranken Riva-Rocci und Cavallero.[2])

Die beiden Autoren entnehmen ihren Untersuchungen den Schluß, daß in den ersten beiden Wochen des Abdominaltyphus „unter dem Einfluß des pyrogenetischen Prozesses“ eine Retention von Wasser stattfindet, daß in der dritten Woche, in der die Temperaturschwankungen größer werden, ein Wassergleichgewicht besteht, und in der vierten Woche, dem Stadium der Lysis, eine starke Entwässerung des Organismus eintritt.

Leider wird zur Illustration der gefundenen Resultate nur eine Tabelle wiedergegeben, welche einen klaren Einblick in die Entstehung der einzelnen Werte nicht ermöglicht. Jedenfalls kann diesen Untersuchungsergebnissen, die nur an einer einzigen Patientin gewonnen wurden, kein Anspruch auf allgemeine Geltung zuerkannt werden.

Riva-Rocci und Cavallero hatten Einspruch erhoben gegen Behauptungen, die Glax[3]) über das gleiche Thema aufgestellt hatte. Mit Recht, da dieser Autor zur Grundlage seiner Berechnungen nur die aufgenommene Nahrung und die ausgeschiedenen Harnmengen verwandt, die auf andern Wegen eliminierten Wassermengen aber unberücksichtigt gelassen hatte. Die Schlußfolgerungen Glax' gipfeln, soweit sie uns interessieren, in der Annahme, daß während des Fiebers Wasser im Körper retiniert und durch eine in der Rekonvaleszenz auftretende Harnflut wieder ausgeschieden werde. Als

1) Krehl: Pathol. Physiologie. III. Aufl. 1904. S. 463.

2) Riva Rocci u. Cavallers: Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Bd. 21. S. 529 u. 530.

3) Glax: Über d. Wasserretention im Fieber. Aus d. Festschrift f. Rollett. Jena. G. Fischer. 1893.

Ursache dieser Wasseraufspeicherung gilt ihm die Verminderung (Diurese infolge einer allmählich nachlassenden Triebkraft des Herze welche in der zweiten bis dritten Typhuswoche eintreten soll. I Wasserretention im Fieber ist also nach seiner Ansicht das Sympt einer Herzinsuffizienz. Aber den Beweis, daß in seinen Fällen v Abdominaltyphus wirklich eine Wasserzurückhaltung bestand, bleibt ı der Autor schuldig. Er setzt Verminderungder Diurese und Wass retention als miteinander identisch; das ist aber nicht richtig.

Wir legten uns zunächst die Frage vor, welche Anhaltspun die einfache Krankenbeobachtung für die Annahme einer Wass retention im Fieber bietet.

Wie schon erwähnt, sprechen für eine solche die im Beginn Krankheit häufig verminderte Diurese, die scheinbar spärli Schweißsekretion auf der einen Seite, die kritischen Schweiße, Harnflut der Entfieberten, die großen Gewichtsverluste bis in Rekonvaleszenz hinein auf der andere Seite.

Daß Genesende von Infektionskrankheiten, wie z. B. Typh nicht selten einen Überschuß an Gewebswasser besitzen, ist e Tatsache, die niemand bezweifeln wird, der solche Patienten sieht. Bei manchen dieser Rekonvaleszenten bildet die täglich nehmende Abmagerung, die Erschlaffung und das Welkwerden Haut einen so auffallenden Kontrast zu dem sich mehr und m hebenden Allgemeinbefinden, zu dem vorzüglichen Appetit und frischeren Röte des Gesichtes, daß eine Prüfung mit der Wage f überflüssig ist.

In solchen Fällen pflegt man eine Retention von Nahrun wasser für wahrscheinlich zu halten. Mit völliger Sicherheit a läßt sich nur sagen, daß bei diesen Kranken die Gewebe im V hältnis zu ihrer Trockensubstanz eine Zunahme des Wassergehal erfahren haben.

Indes wir wollen einmal annehmen, daß entsprechend der A sicht zahlreicher Autoren beim Typhus wirklich eine absol Wasserretention stattfinde. Sogleich drängen sich uns weitere Frag auf: Wir wünschen zu wissen, ob eine solche Aufspeicherung l den fieberhaften Infektionen konstant ist, ob man sie auch bei and afebrilen Krankheiten beobachtet, ob sie ein dem Fieber eigentü liches Symptom ist oder von anderen Momenten, wie z. B. von Infektion selbst, abhängt.

Ziehen wir auch hier wieder zunächst die einfache Erfahru am Krankenbett zu Rate, so werden wir bei allen den fieberhaft Erkrankungen, die mit größeren Flüssigkeitsverlusten verbunden si

an eine Wasseraufspeicherung im Organismus nur schwer glauben. Wer möchte annehmen, daß bei einem schweren Gelenkrheumatismus oder einer puerperalen Sepsis neben profusen Schweißen eine absolute Retention von Wasser bestünde!

Auch finden wir in der Literatur einige Krankheitsfälle beschrieben, in denen mit dem Beginn einer akuten Infektionskrankheit eine deutliche Steigerung der Wasserausfuhr eintrat.

So verlor z. B. ein Kranker mit subakuter Nephritis seine Ödeme und sein Anasarka, als er im Verlaufe derselben die Masern bekam (Haig).[1]) Ferner berichtet Kalinin[2]) über zwei von Pasternatzki[3]) beobachtete Fälle, in denen bei ödematösen Kranken der Eintritt eines Flecktyphus, bzw. einer Febris recurrens, von reichlicher Diurese begleitet wurde, unter deren Einfluß die hydropischen Erscheinungen verschwanden.

Bei einer Infektionskrankheit nimmt man fast allgemein eine Vermehrung der Wasserausfuhr während der Fieberperiode an, bei der Malaria.[4])

Mit diesen zuletzt erwähnten, an Menschen gewonnenen Erfahrungen passen die Ergebnisse zahlreicher Tierversuche gut zusammen. Bei Berücksichtigung der ganzen Fieberperiode hat man einheitlich eine vermehrte Wasserausscheidung konstatiert. Für die einzelnen Zeitabschnitte solcher experimenteller Fieber differieren freilich die Angaben über die Wasserausfuhr nicht unerheblich, was vielleicht mit der verschiedenen Art der Infektion in Zusammenhang steht.[5])

Die oben für Tyhusrekonvaleszenten angegebene Beobachtung findet sich auch bei Genesenden von andern langdauernden, nicht febrilen Erkrankungen. Nicht selten sieht man ganz dieselbe Erscheinung des Zusammenschrumpfens der Haut bei Rekonvaleszenten nach schweren Anämien, nach Chlorose, nach Ulcus ventriculi u. a. Ferner wird erwiesenermaßen der Organismus relativ wasserreicher beim Carcinom und andern zehrenden Krankheiten. Auch scheint

1) Garratt l. c. S. 9.

2) Kalinin: Centralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie. Bd. 8. 1897. S. 518 ff.

3) Pasternatzki, Th. J.: Schwund von Ödem unter d. Einfluß typhöser Prozesse. Wratsch 1882. Nr. 41.

4) Siehe z. B. v. Terray: Zeitsch. f. klin. Med. Bd. 26. 1894. S. 360 u. ff.

5) Naunyn: Reichert und Du Bois-Reymond's Arch. 1870. S. 159. — Senator l. c. S. 60 u. 61. — Kalinin l. c.

mangelhafte und eiweißarme Ernährung eine ähnliche Wirkung zu haben.[1])

Nach diesen Erörterungen können wir kaum geneigt sein, eine Wasserretention als konstante Begleiterscheinung fieberhafter Infektionskrankheiten anzusehen. Jedenfalls scheint uns das Verhalten des Wasserwechsels im Fieber noch durchaus nicht geklärt.

Abgesehen von den technischen Schwierigkeiten, welche für die experimentellen Untersuchungen der Frage bestehen, liegt das zum Teil auch daran, daß die Auffassung des Begriffs „Wasserretention" keine einheitliche ist.

Die einen verstehen unter ihm die Zurückhaltung eines Teiles des Nahrungswassers im Organismus, während andere dabei nur an eine relative Vermehrung der Gewebsflüssigkeit denken, die infolge des Verlustes fester Substanz, insbesondere der Eiweißkörper, eintritt. Das sind aber zwei völlig verschiedene Vorgänge, deren Unterscheidung durchaus erforderlich ist.

Deshalb haben wir uns in einer größeren an Typhuskranken angestellten Versuchsreihe zunächst auf die Beantwortung der Frage beschränkt: Ist im Fieber das Verhältnis zwischen aufgenommenem und ausgeschiedenem Wasser so verändert, daß eine absolute Retention dieser Substanz stattfindet?

Unsere Beobachtungen führten wir in folgender Weise aus: Jeder Versuchstag begann früh 7 Uhr. Die Kranken wurden nüchtern auf eine gute Personenwage gehoben und (von mir selbst) gewogen, nachdem sie unmittelbar vorher ihren Urin entleert hatten. Da die Wägung im Hemd geschah, so wurde auch dessen Gewicht bestimmt und vom Resultat der ersten Wägung abgezogen. Die während des Tages gereichte Nahrung und die entleerten Urin- und Stuhlmengen wurden quantitativ genau ermittelt, sodaß wir aus diesen Werten den „unmerklichen Gewichtsverlust" des betr. Kranken für je 24 Stunden berechnen konnten. Die ganze Versuchsperiode dauerte meist 8 Tage; an den mittleren 2 oder 3 Tagen wurden je 10 g Kochsalz verabfolgt, da wir neben dem Wasserwechsel auch das Verhalten der Chloridausscheidung einer Prüfung unterziehen wollten. Um nun alle größeren Schwankungen nach Möglichkeit auszuschalten, die durch nicht ganz gleichmäßige Flüssigkeitsaufnahme, durch die Salzzulage zur Kost, durch Stuhlentleerung u. a. bedingt waren, haben wir die ganze, meist achttägige Periode als gewissermaßen einen Versuch berechnet. Die Kochsalzdarreichung hatte während der mittleren Versuchstage in der Regel zunächst eine geringe Wasserretention zur Folge, die durch mäßigen Anstieg der Diurese in den nächsten Tagen wieder ausgeglichen wurde.

1) C. v. Voit: Hermann's Handb. d. Physiologie Leipzig. Vogel 1881. Bd. 6. Teil I. S. 347, 348.

das Endresultat entstand hierdurch kaum ein störender Einfluß. Tabelle A (am Schluß der Arbeit) enthält eine Übersicht über re Versuche. Alle weiteren Einzelangaben finden sich in den llen B 1 — 12. (Ebenda).

Die Angaben der Tabelle A bedürfen in einer Reihe von Punkten Erklärung: Der Wassergehalt von Nahrung, Urin und Kot wurde t bestimmt. Der „oxydierbare Wasserstoff“ ist dagegen nur be- iet, und zwar wurde der H der Nahrung aus Durchschnittsana- i der gereichten Speisen ausgerechnet, während wir für den Wasser- ;ehalt von Urin und Fäzes den Tabellen Atwaters[1]) Zahlen ent- ien, die an anderen Individuen gewonnen worden waren. Diese tragung ist natürlich nicht einwandsfrei, dürfte aber die wirklichen ältnisse besser zum Ausdruck bringen, als wenn der Wasserstoff- lt von Urin und Kot ganz außer Berechnung geblieben wäre.

Über die Bestimmung des „unmerklichen Gewichtsverlustes“ ist s Besonderes zu sagen; die Wägungen wurden mit einer Wage eführt, die Differenzen von 50 g noch genau erkennen ließ. Wohl aber müssen wir auf den Begriff des „unmerklichen Ge- tsverlustes“ noch etwas näher eingehen: Wenn man mit einer ı Wage das Körpergewicht eines Menschen bestimmt und das- nach Ablauf einer Stunde wiederholt, ohne daß in der Zwischen- Speise aufgenommen oder Urin und Stuhl entleert wurden, so die betr. Person za. 50 g an Gewicht eingebüßt. Diese 50 g n den „unmerklichen Gewichtsverlust“ für den Zeitraum einer de und das untersuchte Individuum dar. Macht man derartige mmungen für längere Zeiträume, so muß man das Gewicht der führten Speisen zum Anfangskörpergewicht und das Gewicht Harn und Kot zum Endkörpergewicht addieren und beide nen von einander subtrahieren. Die Differenz bildet dann den ierklichen Gewichtsverlust“. Aus welchen Summanden setzt nun dieser zusammen? Er besteht aus Verbindungen, die den er durch Haut und Lunge zum allergrößten Teile in Gasform ssen, aber er ist nicht etwa mit dem Gewicht der gesamten eschiedenen Kohlensäure- und Wasserdampfmenge identisch, ern er ist kleiner. Das kommt daher, daß diese Gasmengen ı großen Gewichtsteil des Sauerstoffes enthalten, der während betreffenden Zeitintervalles in den Organismus aufgenommen nicht mit gewogen wurde. Der größte Teil dieses Sauerstoffes ßt als Kohlensäure und ein weit kleinerer als Wasserdampf Körper, sodaß der „unmerkliche Verlust“ seinem Gewichte h sich aus Wasser, Kohlenstoff und Wasserstoff zusammensetzt.

1) Atwater l. c.

Der Anteil, den das Gewicht des ausgeschiedenen Wasserstof daran hat, ist in der Regel bedeutungslos, sodaß man den unme lichen Verlust gewöhnlich zu etwa 80 Gewichtsprozent Wasser u zu 20 % Kohlenstoff annimmt. Entsteht aber Wasser in größe Menge aus sauerstoffärmeren Verbindungen, wie z. B. Fett, so w der Gewichtsteil, den der oxydierte Wasserstoff im unmerklic Verlust bildet, relativ größer. Unter derartigen Verhältnissen, besonders im Hunger und bei allen mit Gewebszerfall verbunde Prozessen, also auch im Fieber, gegeben sind, ändert sich die P portion zwischen Wasser- und Kohlenstoffgehalt des unmerklic Verlustes, sodaß die eben erwähnten Prozentzahlen nicht mehr treffen.

Auch in der Norm ist dieses Verhältnis nicht konstant. D wenn z. B. infolge lebhafter Schweißsekretion der unmerkliche wichtsverlust wächst, so ändert sich auch die Beziehung der Was ausscheidung zur Kohlenstoffabgabe. Der Anteil des Wassers dem unmerklichen Verlust wird größer, er verhält sich dann zu ausgeschiedenen Kohlenstoff nicht mehr wie 4 : 1, sondern vielle wie 6 : 1.

Und umgekehrt, wenn durch kühle Lufttemperatur, durch e starke Diurese oder infolge von Diarrhöen eine Verminderung Schweißsekretion und somit des unmerklichen Gewichtsverlustes tritt, so ändert sich die Proportion zwischen Wasser und Kohlens zu Ungunsten des ersteren. Es ist dann H_2O : C nicht mehr 4 : 1, sondern vielleicht wie 3 : 1.

Diese Schwankungen in der Zusammensetzung des unmerklic Verlustes schließen jede quantitativ genaue Berechnung des Was wechsels aus. Diese kann, wie bereits gesagt, nur auf Grund direkten Untersuchungen des gesamten Stoffwechsels einwurfs gewonnen werden. Derartige langdauernde Experimente sind a an Hochfiebernden kaum angängig, wahrscheinlich unmöglich.

Vielleicht könnte die gleichzeitige Feststellung der Kohlensä ausscheidung neben der Bestimmung des unmerklichen Gewic verlustes brauchbare Dienste leisten, doch müßten auch solche V suche sich über längere Zeiten erstrecken und wären schließlich d nur ein Notbehelf.

Wenn wir nun trotzdem in unseren Versuchen die von H und Lunge abgegebene Wassermenge aus dem unmerklichen Verl durch Multiplikation mit $^4/_5$ berechnet haben, so geschah das ni allein deshalb, weil sich kein anderer Ausweg geboten hätte. V mehr gelangten wir zu der Überzeugung, daß die Methode zur

wortung der uns gestellten Frage genügte. Denn erstens sind täglichen Schwankungen des unmerklichen Gewichtsverlustes bei ıschen, die bei sehr regelmäßiger Kost ständig zu Bett liegen, ıt so erheblich, und zweitens handelte es sich bei unseren Beımungen viel weniger um quantitative Ermittelung der absoluten ße der Wasserausgabe, als um eine vergleichende Untersuchung Gesunden und Fieberkranken. Diesen Gesichtspunkt gewannen dadurch, daß wir zwei gesunde Mädchen bei absoluter Bett- und „Typhuskost" acht Tage lang in ganz derselben Weise bachteten.

Ferner kommt uns noch ein weiterer Umstand zu Hilfe: Im ber ist der unmerkliche Verlust in der Regel beträchtlich größer in der Norm. Wenn wir daher ebenso wie beim Gesunden aus Größe des unmerklichen Verlustes die durch Lunge und Haut orene Wassermenge durch Multiplikation mit dem Bruch $^{4}/_{5}$ beınen, so werden wir diese meist unterschätzen, jedenfalls fast zu hoch taxieren. Und ganz das Gleiche findet statt, da der ıerkliche Verlust beim Fiebernden einen größeren Gewichtsteil dierten Wasserstoffes enthält als beim Gesunden (s. S. 178).

Der Fehler unserer Methode erstreckt sich also, sofern bei dem effenden Fieberkranken der tägliche unmerkliche Verlust gegen Norm vermehrt ist, nach der gleichen Richtung, indem die serabgabe stets unterschätzt wird.

Betrachten wir nun die in Tabelle A wiedergebenen Resultate! Versuche No. 1 und 2 geben die Wasserbilanz der beiden nicht rnden Mädchen wieder. Maria K. hatte eine kaum nachweisbare genspitzenaffektion ohne Fieber und Sophie F. eine leichte Hysterie. e sind als vollkommen „normale" Individuen anzusehen. Der erkliche Gewichtsverlust beträgt bei ihnen pro Tag 1108 g und g, und pro Tag und 1 kg Körpergewicht 16 und 21 g. Somit ı ein Verlust von etwa 18 g pro Tag und kg als Normalwert n.

Vergleichen wir nun damit die an unseren Typhuspatienten geıenen Zahlen, so zeigt sich unter 11 Fällen neunmal eine gerung des unmerklichen Gewichtsverlustes. In Versuch No. 9 r dagegen nicht größer als beim Gesunden; im Versuch No. 4 r deutlich vermindert.

Die gesamte Wasserbilanz verhält sich bei unseren Versuchsonen folgendermaßen:

Die beiden Gesunden scheiden 99% bzw. 101% des eingeen Wassers wieder aus. Bei Maria K. (No. 1) würde das eine

tägliche Retention von 12 g bedeuten, während Sophie F. (No. 2) pro Tag 13 g mehr ausschied, als sie aufnahm. Derartige Differenzen sind natürlich bedeutungslos, weil sie innerhalb der Genauigkeitsgrenzen unserer Methode liegen. Wir können nur sagen, daß beide Mädchen sich annähernd im Wassergleichgewicht befanden.

Bei der überwiegend großen Mehrzahl der Typhuskranken zeigt sich nun die Wasserbilanz insofern gegen die Norm verändert, als der Wasserverlust die Einnahme deutlich übersteigt.

Während der Gesunde unter sonst gleichen Bedingungen 100% der eingeführten Flüssigkeit wieder ausführt, erreicht die Wasserabgabe beim Typhuskranken durchschnittlich die Höhe von 106%. Da nun diese Prozentzahl, wie auseinandergesetzt, als Minimalwert betrachtet werden muß, so ist in der Mehrzahl unserer Typhusfälle die Wasserausscheidung deutlich vermehrt.

Bei Marie D. (No. 9) betrug der unmerkliche Verlust nur 17 g pro Tag und kg; er war also nicht größer als normal. Den Grund hierfür erblicken wir in einer verminderten Schweißabsonderung, welche durch die Diarrhöen der Patientin bedingt war. Es bestand also bei ihr eine abnorme Verteilung der Wasserausfuhr. Wie bereits auseinandergesetzt, kann unter solchen Umständen die Wasserabgabe durch unsere Berechnung überschätzt werden. Das scheint auch hier der Fall zu sein. Wenigstens spricht die auffallend hohe Prozentzahl von 114% in diesem Sinne.

Etwas anders liegen die Verhältnisse im Versuch No. 4. Ludwig W. hat während der dritten Woche seines leichten, bereits abklingenden Typhus den geringen „unmerklichen Verlust" von nur 13 g pro Tag und 1 kg. Wahrscheinlich ist auch hier der Wert von 105% für die Wasserausfuhr zu hoch. Diese Überschätzung ist aber kaum so erheblich, daß durch sie eine absolute Retention von Wasser verdeckt wird.

Auch bei Johann R. (No. 5) ist man nicht berechtigt, eine Wasserretention anzunehmen, obwohl die Verhältniszahl (99%) die Norm nicht übersteigt. Denn gerade in diesem Falle ist der unmerkliche Verlust relativ groß und eine Unterschätzung der Wasserausscheidung durch unsere Berechnungsweise liegt besonders nahe.

Allein bei Lina Sch. (No. 12), einem elfjährigen Kinde mit leichtem Typhusrezidiv, besteht eine positive Wasserbilanz. Wie aus Tabelle A ersichtlich, werden von dieser Patientin nur 96% des eingeführten Wassers wieder ausgeschieden. Da die Wasserausfuhr durch Haut und Lunge etwas gesteigert ist, muß die Retention

ch eine verminderte Diurese entstanden sein. Ob aber diese r leichten Herzinsuffizienz zuzuschreiben ist, oder ob in der Inationszeit vor dem Rezidiv eine vermehrte Wasserausfuhr bestand, während der Versuchsperiode wieder ausgeglichen wurde [1]), oder noch andere ursächliche Momente hier vorlagen, müssen wir dagestellt sein lassen.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir zu der Annahme echtigt, daß im Verlaufe des Typhus abdominalis eine absolute sserretention in der Regel nicht stattfindet. Vielmehr verliert fiebernde Organismus meist mehr Flüssigkeit als der gesunde, ıß er nach Ablauf der Krankheit „absolut gerechnet" weniger sser enthält als vor derselben. Dieses Ergebnis stimmt sowohl den früher zitierten Beobachtungen an Tieren als auch mit den ;aben Garratt's über den Wasserwechsel des fiebernden Menschen kommen überein.

Von diesem Resultate wird die Annahme nicht berührt, daß der anismus im Verlauf eines Fiebers relativ wasserreicher werden n. Er verliert eben in solchem Falle verhältnismäßig mehr feste stanz als Flüssigkeit und gleicht dieses Mißverhältnis bisweilen in der Rekonvaleszenz wieder aus.

Diesen Fragen haben wir eine besondere Reihe von Unterıungen gewidmet, über die wir demnächst berichten werden.

1) Kalinin l. c.

Tabelle A.

Nr.	Name	Wassergehalt der Nahrung	Oxydierbarer H in der Nahrung	Oxydierb. H in Harn und Kot	Diff.	H_2O aus oxydierb. H der Nahrung	Gesamteinfuhr von H_2O	Wasserausfuhr in Harn u. Kot	Unmerklicher Gew.-Verlust	Wasserausfuhr durch Haut und Lunge	Gesamtausfuhr von H_2O	Wasserbilanz	Anzahl der Versuchstage	Unmerklicher Gew.-Verlust p. Tag	Unmerklicher Gew.-Verlust p. Tag u. 1 kg	Wasserbilanz pro Tag	Körpergewicht kg	[illegible]nis der H_2O-Ausfuhr zur Einfuhr in % der Einfuhr	Krankheit und Krankheitstage
1	Maria K.	13871	173,8	31,5	142,3	1281	15152	8863	7754	6203	15066	+ 86	7	1108	16	+ 12	67,5	99	gesund
2	Sophie F.	13871	173,8	31,5	142,3	1281	15152	8869	7970	6376	15245	— 93	7	1139	21	— 13	54,0	101	gesund
3	Ludwig W. I.	23912	206,7	36,0	170,7	1536	25448	17166	12157	9728	26894	—1446	8	1520	27	—181	57,3	106	Typhus 7.—14.
4	Derselbe II.	20830	154,3	31,5	122,8	1105	21935	19198	4774	3819	23017	—1082	7	682	13	—155	54,4	105	Typhus 15.—21.
5	Johann R.	22445	182,8	31,5	151,3	1362	23807	12531	13742	10992	23523	+ 284	7	1963	30	+ 41	65,8	99	Ty. schwer 7.—13.
6	Karoline D.	21978	200,6	36,0	164,6	1481	23459	14272	12846	10277	24549	— 742	8	1606	35	— 93	46,5	105	Ty. schwer 13.—20.
7	Margar. St. I	27784	250,0	45,0	205,0	1845	29629	22014	11757	9406	31420	—1791	10	1176	25	—179	47,8	106	Ty. 9.—18.
8	Dieselbe II	22558	181,3	36,0	145,3	1308	23866	17524	9148	7319	24843	— 977	8	1143	25	—122	44,9	104	Ty. Recidiv 3.—10.
9	Marie D.	21369	191,5	36,0	155,5	1399	22768	20685	6444	5155	25840	—3072	8	806	17	—384	48,0	114	Ty. 12.—19.
10	Leo L.	28391	158,7	45,0	113,7	1023	29414	20020	16079	12863	32883	—3469	10	1608	30	—347	53,9	112	Ty. 8.—17.
11	Theodor B.	28132	248	45,0	203,0	1827	29959	21691	12099	9679	31370	—1411	10	1210	23	—141	53,1	105	Ty. 11.—20.
12	Lina Sch.	17084	144,3	36,0	108,3	975	18059	12633	5881	4704	17337	+ 722	9	653	23	+ 80	28,0	96	Ty. Recidiv 2.—10.
13	Jakob K.	16911	145,7	27,0	118,7	1068	17979	10651	12207	9765	20386	—2407	6	2035	31	—401	65,0	113	Ty. sehr schwer 8.—13.

Tabellen B.

1.

Maria K., Dienstmädchen, 18 Jahre alt, groß, kräftig. Spitzentuberkulose der Lunge ohne Fieber und ohne Störung des Allgemeinbefindens.

rank- eits- tag	Nahrung	Gewicht d. Nahrung	Wasser in der Nahrung	Gew. von Harn u. Kot	Wasser in Harn u. Kot	Körpergewicht	Unmerkl. Verlust	Achseltemp. (Mittel)
	ccm	g	g	g	g	kg	g	
	1800 Milch 200 Eierkognak 200 Malaga	2250	1941	1849	1782	68,2		
	Dasselbe	2250	1941	1783	1653	67,5	1101	
	Dasselbe	2250	1941	1230	1118	67,2	767	
	900 Milch 900 Schleim m. Ei 200 Eierkognak 200 Malaga 10 g NaCl	2360	2083	822	777	67,7	1038	normal
	Dasselbe	2360	2083	1234	1187	67,4	1426	
	1800 Milch 200 Eierkognak 200 Malaga	2250	1941	1457	1375	67,2	993	
	Dasselbe	2250	1941	1585	1539	66,7	1165	
	Dasselbe	2250	1941	1286	1214	66,4	1264	
	Sa.	15970	13871	9397	8863	Diff. 1,8 kg	7754	

2.

Sophie F., Fabrikarbeiterin, 21 Jahre alt, mittelgroß, dick. Leichte Hysterie.

Datum	Krankheitstag	Nahrung	Gewicht d. Nahrung	Wasser in der Nahrung	Gew. von Harn u. Kot	Wasser in Harn u. Kot	Körpergewicht	Unmerkl. Verlust	Achseltemp. (Mittel
		ccm	g	g	g	g	kg	g	
22. 2. 05		1800 Milch 200 Eierkognak 200 Malaga	2250	1941	615	583	54,5		
23. 2.		Dasselbe	2250	1941	1494	1455	54,1	1156	
24. 2.		Dasselbe	2250	1941	1411	1372	53,9	1039	normal
25. 2.		900 Milch 900 Schleim mit Ei 200 Eierkognak 200 Malaga 10 g NaCl	2360	2083	758	661	54,3	1202	
26. 2.		Dasselbe	2360	2083	925	882	54,3	1435	
27. 2.		800 Milch 200 Eierkognak 200 Malaga	2250	1941	2006	1962	53,7	844	
28. 2.		Dasselbe	2250	1941	1351	1289	53,4	1199	
29. 2.		Dasselbe	2250	1941	1355	1248	53,2	1095	
		Sa.	15970	13871	9300	8869	Diff. 1,3 kg	7970	

3.

ig W., Schreiner, 18 Jahre alt, groß, schlank, ziemlich mager
Typhus abdominalis.

I.

Krankheitstag	Nahrung	Gewicht d. Nahrung	Wasser in der Nahrung	Gew. von Harn u. Kot	Wasser in Harn u. Kot	Körpergewicht	Unmerkl. Verlust	Achseltemp. (Mittel)
	ccm	g	g	g	g	kg	g	° C
7.	1800 Milch 400 Weißwein 50 Malaga 800 Wasser 200 Eierkognak	3289	2976	2291	2106	59,2 58,6	1598	38,7
8.	Dasselbe	3289	2976	1750	1618	58,4	1739	38,8
9.	Dasselbe	3289	2976	2011	1951	57,8	1878	38,7
10.	900 Milch 900 Suppe 400 Weißwein 800 Wasser 200 Eierkognak 50 Malaga 10 g Salz	3281	3028	1579	1519	57,8	1702	38,6
11.	Dasselbe	3281	3028	2492	2432	57,1	1489	38,1
12.	1800 Milch 400 Weißwein 50 Malaga 800 Wasser 200 Eierkognak	3289	2976	2626	2568	56,3	1463	38,2
13.	Dasselbe	3289	2976	2244	2186	56,1	1245	38,7
14.	Dasselbe	3289	2976	2946	2886	55,4	1043	37,5
	Sa.	26296	23912	17939	17166	Diff. 3,8 kg	12157	

4.

Derselbe.

II.

Datum	Krankheitstag	Nahrung	Gewicht d. Nahrung	Wasser in der Nahrung	Gew. von Harn u. Kot	Wasser in Harn u. Kot	Körpergewicht	Unmerkl. Verlust	Achseltemp. (Mittel)
		ccm	g	g	g	g	kg	g	°C
30. 1.	15.	1800 Milch 400 Weißwein 50 Malaga 800 Wasser 200 Eierkognak	3289	2976	2353	2301	55,4	936	37,8
31. 1.	16.	900 Milch 900 Bouillon 400 Weißwein 800 Wasser 50 Malaga 200 Eierkognak	3268	3003	2677	2624	55,2	791	37,4
1. 2.	17.	Dasselbe	3268	3003	2760	2689	54,5	1208	37,4
2. 2.	18.	900 Milch 900 Bouillon 400 Weißwein 800 Wasser 200 Eierkognak	3217	2962	2467	2415	54,4	650	36,8
3. 2.	19.	Dasselbe	3217	2962	2465	2415	54,4	752	36,3
4. 2.	20.	Dasselbe	3217	2962	3402	3353	53,6	437 (4. 2. u. 5. 2.)	36,2
5. 2.	21.	Dasselbe	3217	2962	3595	3401	53,4		36,4
		Sa.	22693	20830	19719	19198	Diff. 2 kg	4774	

5.

Johann R., Buchbinder, 20 Jahre, groß, sehr kräftig.
verer Typhus abdominalis. Urin etwas eiweißhaltig. Pat. starb am 22. Krankheitstage.

m	Krankheitstag	Nahrung	Gewicht d. Nahrung	Wasser in der Nahrung	Gew. von Harn u. Kot	Wasser in Harn u. Kot	Körpergewicht	Unmerkl. Verlust	Achseltemp. (Mittel)
		ccm	g	g	g	g	kg	g	°C
1. ϶	7.	1800 Milch 1000 Wasser 400 Wein 100 Malaga 200 Eierkognak	3540	3217	971	927	67,1 67,3	2169	40,1
. 1.	8.	Dasselbe	3540	3217	2371	2247	66,5	1969	39,8
. 1.	9.	900 Milch 900 Suppe 1000 Wasser 400 Wein 100 Malaga 200 Eierkognak Kochsalz 10 g	3532	3270	1801	1745	66,7	1531	39,8
. 1.	10.	Dasselbe	3532	3270	2200	2089	66,1	1932	39,9
. 1.	11.	1800 Milch 1000 Wasser 400 Wein 100 Malaga 200 Eierkognak	3540	3217	2214	2052	65,4	2026	39,5
. 1.	12.	Dasselbe	3540	3217	1847	1725	65,4	1693	39,7
. 1.	13.	Dasselbe; davon 200 ccm Milch verschüttet	3335	3037	1813	1746	64,5	2422	39,7
		Sa.	24559	22445	13217	12531	Diff. 2,6 kg	13742	

6.

Karoline D., Ladnerin, 21 Jahre alt, mittelgroß, ziemlich
Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	U m V 1
12. 1. 05	13.	1800 Milch 600 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak	3038	2734	1793	1620	49,2 48,7	1
13. 1.	14.	Dasselbe	3038	2734	1796	1718	48,0	1
14. 1.	15.	900 Milch 900 Suppe 600 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak Kochsalz 10 g	3030	2787	1526	1559	47,9	1
15. 1.	16.	Dasselbe	3030	2787	1754	1668	47,5	16
16. 1.	17.	1800 Milch 600 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak	3038	2734	2468	2307	46,3	17
17. 1.	18.	Dasselbe	3038	2734	1636	1599	46,1	16
18. 1.	19.	Dasselbe	3038	2734	2149	2062	46,0	9
19. 1.	20.	Dasselbe	3038	2734	1820	1737	45,8	14
		Sa.	24288	21978	14942	14272	Diff. 3,4 kg	128

7.

arethe St., Fabrikarbeiterin, 18 Jahre alt, mittelgroß, schlank.
Typhus abdominalis.

Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp (Mittel) °C
9.	1500 Milch 900 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3082	2807	1698	1596	49,8 49,1	2084	39,1
10.	Dasselbe	3082	2807	2065	1944	49,2	917	39,0
11.	1500 Milch 900 Wasser 300 Wein 200 Eierkognak	2932	2675	2627	2497	48,5	1005	39,0
12.	1200 Milch 600 Suppe 600 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak 10 g Salz	3087	2811	1998	1920	48,4	1189	39,0
13.	Dasselbe	3087	2811	1920	1815	48,4	1167	38,9
14.	1200 Milch 600 Suppe 600 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak 10 g Salz	3036	2769	2173	2073	48,1	1163	38,0
15.	1800 Milch 600 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3089	2776	2906	2793	47,2	1083	37,8
16.	Dasselbe	3089	2776	2666	2560	46,8	823	37,7
17.	Dasselbe	3089	2776	2797	2721	46,4	692	37,4
18.	Dasselbe	3089	2776	2155	2095	45,7	1634	37,0
	Sa.	30662	27784	23005	22014	Diff. 4,1 kg	11757	

8.

Margarethe St., Fabrikarbeiterin, 18 Jahre alt. Typhusrezidiv. Bekam am 37. Krankheitstage ihres Typhus, am 17. fieberfreien Tage nach demselben ein Recidiv. Im Harn viel Albumen.

Datum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C
15. 12. 04	3.	1800 Milch 600 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3089	2776	2409	2328	46,2 46,2	680	38,8
16. 12.	4.	Dasselbe	3089	2776	2251	2175	46,0	1038	38,[illegible]
17. 12.	5.	1400 Milch 900 Suppe 750 Wasser 10 g Salz	3097	2869	1403	1349	46,5	1194	38,
18. 12.	6.	Dasselbe	3097	2869	2628	2527	45,8	1169	38,[illegible]
19. 12.	7.	2300 Milch 750 Wasser	3105	2817	3329	3186	44,6	976	38[illegible]
20. 12.	8.	Dasselbe	3105	2817	2384	2278	44,1	1221	37 [illegible]
21. 12.	9.	Dasselbe	3105	2617	1982	1892	43,7	1523	37,8
22. 12.	10.	Dasselbe	3105	2817	1858	1789	43,6	1347	37,0
		Sa.	24792	22558	18244	17524	Diff. 2,6 kg	9148	-

9.

Marie D., Milchmädchen, 16 Jahre alt, mittelgroß, kräftig. Typhus abdominalis.

Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C
12.	1500 Milch 400 Weißwein 50 Malaga 200 Eierkognak 600 Wasser	2782	2507	3021	2963	49,9 48,9	761	39,0
13.	1500 Milch 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak 600 Wasser	2782	2507	2030	1967	48,4	1252	39,4
14.	900 Milch 600 Schleim 400 Wein 50 Malaga 600 Wasser 200 Eierkognak 10 g Kochsalz	2780	2542	1532	1442	49,0	648	39,1
15.	900 Milch 600 Schleim 400 Wein 50 Malaga 900 Wasser 200 Eierkognak 10 g Kochsalz	3080	2842	3404	3274	48,4	276	38,9
16.	Dasselbe	3080	2842	2998	2892	48,0	482	38,8
17.	1500 Milch 900 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3082	2807	3095	3002	47,0	987	38,8
18.	1950 Milch 450 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3093	2661	2543	2496	46,5	1050	38,8
19.	Dasselbe	3093	2661	2705	2649	45,9	988	38,8
	Sa.	23772	21369	21328	20685	Diff. 4,0 kg	6444	

10.
Leo L., Kaufmann, 21 Jahre alt, groß, schlank.
Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C
23. 11. 04	8.	1800 Milch 700 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak	3138	2834	1776	1716	56,6 56,6	1362	39,0
24. 11.	9.	1800 Milch 650 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3139	2826	1849	1788	55,8	2090	38,9
25. 11.	10.	Dasselbe	3139	2826	1558	1499	55,9	1481	38,1
26. 11.	11.	1200 Milch 600 Suppe 650 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak 10 g Salz	3137	2861	1996	1885	55,5	1541	38,1
27. 11.	12.	900 Milch 900 Suppe 400 Wein 50 Malaga 650 Wasser 200 Eierkognak 10 g Salz	3131	2879	2304	2241	54,6	1727	38,0
28. 11.	13.	1200 Milch 600 Suppe 650 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak 10 g Kochsalz	3137	2861	2279	2216	53,8	1658	37,5
29. 11.	14.	1800 Milch 650 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3139	2826	3142	2936	52,3	1497	37,1
30. 11.	15.	Dasselbe	3139	2826	1670	1611	52,2	1569	37,0
1. 12.	16.	Dasselbe	3139	2826	2502	2453	51,2	1637	36,9
2. 12.	17.	Dasselbe	3139	2826	1722	1675	51,1	1517	36,8
		Sa.	31377	28391	20798	20020	Diff. 5,5 kg	16079	

11.

Theodor Br., 44 Jahre alt, Kalkbrenner, mittelgroß, mager. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C
7. 11. 04	11.	2100 Milch 400 Weißwein 100 Malaga 200 Eierkognak 300 Wasser	3147	2787	1852	1765	55,1 55,7	695	38,9
8. 11.	12.	1700 Milch 750 Wasser 400 Weißwein 50 Malaga 200 Eierkognak (375 ccm erbroch.)	2762	2497	1925	1875	55,1	1437	38,6
9. 11.	13.	1700 Milch 750 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3137	2836	2432	2291	54,9	905	38,2
10. 11.	14.	800 Milch 900 Suppe 750 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak 10 g Salz	3128	2888	2374	2296	54,2	1454	38,4
11. 11.	15.	Dasselbe	3128	2888	1565	1502	54,5	1263	38,4
12. 11.	16.	Dasselbe	3128	2888	1908	1858	54,3	1420	38,0
13. 11.	17.	1800 Milch 650 Wasser 400 Wein 200 Eierkognak 50 Malaga	3139	2826	2321	2271	53,0	2118	37,6
14. 11.	18.	Dasselbe	3139	2826	2650	2548	52,9	589	37,2
15. 11.	19.	1500 Milch 900 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3133	2848	3099	3020	51,7	1234	37,1
16. 11.	20.	Dasselbe	3133	2848	2349	2265	51,5	984	37,1
		Sa.	30974	28132	22475	21691	Diff. 3,6 kg	12099	

12.

Lina Sch., Bauerstochter, 11 Jahre alt, mager. Typhusrezidiv.

Datum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C.
1. 11. 04	2.	1200 Milch 400 Wasser 300 Wein 100 Malaga	2027	1823	2113	1926	28,5 27,9	514	38,1
2. 11.	3.	Dasselbe	2027	1823	1562	1522	27,6	765	37,6
3. 11.	4.	Dasselbe	2027	1823	1252	1213	27,6	775	37,5
4. 11.	5.	600 Milch 457 Suppe 300 Wein 100 Malaga 400 Wasser 8 g Salz	1879	1730	1133	1092	27,8	543	37,6
5. 11.	6.	1000 Milch 400 Wasser 200 Suppe 300 Wein 100 Malaga 5 g Kochsalz 750 Wasser als Einlauf	2778	2593	2044	1107	28,2	334	38,3
6. 11.	7.	1200 Milch 400 Wasser 300 Wein 100 Malaga 5 g Salz	2032	1823	1344	1283	27,7	1188	37,1
7. 11.	8.	1200 Milch 400 Wasser 300 Wein 100 Malaga	2027	1823	1572	1538	27,4	755	37,1
8. 11.	9.	Dasselbe	2027	1823	1549	1506	27,4	478	36,9
9. 11.	10.	Dasselbe	2027	1823	1498	1446	27,4	529	36,7
		Sa.	18351	17084	14067	12633	Diff. 1,1 kg	5881	

13.

Jakob K., Ziegelarbeiter, 32 Jahre alt, sehr groß, sehr kräftig.
chwerer Typhus abdominalis. — Am 15. Krankheitstage gestorben.

atum	Krankheitstag	Nahrung ccm	Gewicht d. Nahrung g	Wasser in der Nahrung g	Gew. von Harn u. Kot g	Wasser in Harn u. Kot g	Körpergewicht kg	Unmerkl. Verlust g	Achseltemp. (Mittel) °C
5. 12. 04	8.	1800 Milch 650 Wasser 400 Wein 50 Malaga 200 Eierkognak	3139	2826	1846	1737	67,4 66,3	2393	39,9
6. 12.	9.	Dasselbe	3139	2826	2147	2006	65,3	1992	39.8
7. 12.	10.	Dasselbe	3139	2826	2314	2282	63,8	2325	39,8
8. 12.	11.	700 Milch 900 Suppe 600 Wasser 400 Wein 100 Malaga 200 Eierkognak 10 g Kochsalz	2927	2691	1753	1625	63,4	1574	39,8
9. 12.	12.	900 Milch 900 Suppe 600 Wasser 400 Wein 100 Malaga 200 Eierkognak 10 g Salz	3132	2871	2043	1902	62,4	2089	39,4
0. 12.	13.	Dasselbe	3132	2871	1198	1099	62,5	1834	39,5
		Sa.	18608	16911	11301	10651	Diff. 4,9 kg	12207	

XIII.

Aus dem pharmakolog. Institut in Zürich.

Ueber die Ursache der Angewöhnung an Arsenik.

Von

M. Cloetta.

Seitdem unter der Ägide der Serum- und Immunitätsforschung die Frage der Angewöhnung an Medikamente wieder ein besonderes Interesse gewonnen hat, haben auch in den letzten Jahren mehrfache Versuche zur Klärung dieser Frage stattgefunden, wobei speziell das Morphin und der Arsenik als Objekte gewählt wurden, weil ja mit diesen beiden Stoffen nach den bisher vorliegenden praktischen Beobachtungen sich wirklich ein hoher Grad von Angewöhnung erzielen läßt. Während die Verhältnisse beim Morphin von Faust[1]) und mir[2]) erörtert und klar gelegt worden sind und über einen in dieser Kategorie gehörenden Stoff, das Coffeïn, nächstens berichtet werden soll, möchte ich im folgenden die Bedingungen mitteilen, unter denen es zur Angewöhnung an Arsenik kommen kann.

Die Arsen-Literatur, so groß sie ist, kann nur mit Vorsicht benutzt werden, da einesteils über die Höhe der Dosen ungenaue Angaben vorliegen, andernteils es sich um beinahe phantastische Berichte handelt. Das Wesentliche aus derselben findet sich bei Hausmann[3]), welcher auch einige Versuche über Angewöhnung ausgeführt hat.

Aus dem vorliegenden Material scheint in der Hauptsache hervorzugehen, daß 1) die Angewöhnung bei Menschen — es kommen namentlich die bekannten Fälle aus Steiermark in Betracht — sich nur auf die arsenige Säure in Substanz bezieht, und daß 2) die höchsten Dosen doch nicht so enorm gewesen sind. Wenn man berücksichtigt, daß Vergiftungen mit Mengen von 0,5 g überstanden

1) Faust, dieses Archiv Bd. XLIV.

2) Cloetta, » » » L.

3) Hausmann, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 52.

ɹrden, so ist doch die ungestrafte Zufuhr von einem halben Gramm ›ch nicht der Ausdruck einer so hoch gehenden Immunität wie sie ›im Morphin oder bei Toxinen erreicht werden kann. Immerhin t aber hierbei zu berücksichtigen, daß es sich bei den beobachte-n Arsenessern um die tägliche Zufuhr solcher Gaben handelte, was ıtürlich eine ganz andre Bedeutung hat als das Überstehen einer nmaligen, selbst sehr großen Dosis.

Tatsächlich muß also doch zugegeben werden, daß bei den rsenessern ein erheblicher Grad von Giftfestigkeit vorzuliegen heint, deren Ursachen nachzugehen ich mir als Aufgabe gestellt.

Hausmann hat bei seinen Untersuchungen als Versuchstier ıs Huhn gewählt, das schon von Natur aus wenig empfindlich für rsenik ist. — Ich habe mich absichtlich an empfindliche Tiere, h. Kaninchen und Hunde gehalten, denn auch beim Menschen ›steht im allgemeinen eine hohe Empfindlichkeit für Arsen und ıt gerade deshalb die Angewöhnung bei ihm ja ein besonderes teresse.

Im allgemeinen sind die experimentellen Resultate früherer ›rscher bei diesen Tieren nicht glänzend gewesen. Tanger und .audin[1]) geben an, daß ein Hund nach 9 monatlicher Behandlung) g As_2O_3 in Pulverform ertrug. Hausmann brachte einen Hund ; zu einer Toleranz von 0,02 g pro Kilo; bei 0,025 g erkrankte s Tier schwer.

Bei Kaninchen soll nach Busscher[2]) 0,025 g pro Kilo in bstanz rasch und sicher töten; bei Hunden 0,3—0,4 g. Damit mmen die Ergebnisse von G. Brouardel[3]), der für Kaninchen gende letale Dosen aufstellte:

Intravenös 0,7 mg, subkutan 1 mg, intern 2—3 mg per 100 g ›wicht. Nicht übereinstimmend damit findet Rouyer[4]), daß 3 mg r Kilo regelmässig den Tod in 8 Stunden herbeiführen.

In eingehender Weise hat sich auch Besredka[5]) mit dieser ›che beschäftigt. Als Schüler Metschnikoffs ist er allerdings einer ganz neuen Auffassung der Immunität gelangt, unter Her-iziehung der Leukocyten als erklärendes Moment. Auch er konnte ıtstellen, daß bei subkutaner Injektion eine erhebliche Gewöhnung

---

1) Cit. n. Hausmann.

2) Busscher, Arch. int. de pharmacod. et de thérapie. Bd. X.

3) G. Brouardel, Ètude sur l'arsenicisme, Thèse de Paris. 1897.

4) Rouyer, Essai sur les doses toxiques et les contre poisons de quelques nposés arsinieaux. Thèse de Nancy. 1875.

5) Besredka, Ann. de l'institut Pasteur. 1899.

nicht eintritt, wenn man die Injektionen jeden Tag einmal in ganzer Dosis macht und nur wenn man zur Zeit der entwickelten Leukocytose, bedingt durch eine kleine Dosis, eine 2., 3. und 4 Injektion ausführte, so ertrug das Tier die Dosis, die es sonst nicht ertragen hätte. Es zeigte sich bei intraperitonealer Injektion eine starke lokale Leukocyten-Ansammlung und die Leukocyten waren mit Arsenik beladen, den sie dann auf irgend eine Weise wahrscheinlich unschädlich machen und durch die Nieren zur Ausscheidung bringen. Es würde sich daher bei dieser Angewöhnung um einen besondern Zustand der chemotaktischen Empfindlichkeit des Körpers handeln und die Leukocyten könnten so die Aufgabe, den Körper vor der Vergiftung zu schützen, erfüllen.

Nun hat allerdings Morishima[1]) die Befunde von Besredka nicht anerkannt, weil jener eine nicht sicher tötliche Dosis angewandt habe. Es wurden die Versuche Besredkas aber durch Metschnikoff aufrecht erhalten.

Für unser eigentliches Thema, die Erklärung der Verhältnisse bei den Arsenikessern, kommen die Besredka'schen Versuche sowieso zunächst nicht in Betracht, weil die Zufuhr bei diesen Leuten ja stets per os erfolgte und bis jetzt eine Leukocytose nach dieser Anwendungsweise nicht beobachtet wurde und auch nicht wahrscheinlich ist.

Meine eigenen Versuche habe ich in der Weise begonnen, daß ich Kaninchen und Hunde durch langsam steigende Gaben von gelöstem Arsenik giftfest zu machen suchte. Es zeigte sich zunächst eine ganz bedeutende Empfindlichkeit der Tiere. Mengen von 1 mg riefen sowohl bei Hund wie Kaninchen recht starke Darmstörungen hervor und habe ich deshalb mit Bruchteilen von Milligramm beginnen müssen. Es ist so im Verlaufe von einigen Monaten regelmässig gelungen eine leichte Angewöhnung zu erzielen, doch bin ich auch bei Kaninchen durchschnittlich nicht weiter als 30 — 38 mg pro die gekommen. Die Darreichung geschah immer in Form von Trinkwasser. Um den Tieren Durst zu machen, erhielten sie sonst nur Hafer- und Maisfütterung. Es scheiterte dann aber die weitere Steigerung der Zufuhr nicht an den Giftwirkungen, sondern an der Verweigerung der Annahme durch die Tiere. Sowie der As_2O_3-Gehalt im Wasser wieder etwas herabgesetzt wurde, soffen sie das Wasser wieder regelmässig aus. Daß aber die Gift-

1) Morishima, Arch. int. de pharmakodyn. et de thérapie. Bd. VII.

estigkeit keine erhebliche gewesen sein kann, geht z. B. aus folgen-
em Versuche hervor:

Kaninchen seit 13 Monaten mit As_2O_3 gefüttert, mit 0,3 mg eginnend, war bis 34 mg pro die gelangt; jede weitere Steigerung var unmöglich. Es wurden dem Tier nun abends und morgens je 8 mg As_2O_3 mit der Schlundsonde gelöst eingegeben. Am Abend les 3. Tages starb das Tier. Das Gewicht hatte anfangs 1800 g etragen und war auf 2300 g gestiegen.

Nun ist ja sicher in diesem Falle eine Immunisierung erzielt vorden, weil normale Tiere von ca. 2 Kilo Gewicht 3 Tage hinter-inander nicht einmal 20 mg As_2O_3, täglich verabreicht, ertragen, ber sie ist doch nicht so bedeutend, daß sie mit den Arsenikessern lirekt verglichen werden kann, und namentlich ist hier das Tier egen jede Steigerung empfindlich geblieben. Ähnlich verlief noch in zweiter Fall.

Mehr Material zu gewinnen war sehr schwierig, weil eine Reihe on Tieren während der Immunisierung zugrunde ging und für lie Versuchstiere stets ganz isolierte Stallungen eingerichtet werden nußten. Auch bei den Versuchen mit Hunden hatten wir anfangs Schwierigkeiten, indem die Tiere mehrfach an Darmstörungen ein-gingen. Es gelang aber auch hier bei Verwendung der Lösung icht, die Tiere über einen gewissen Grad hinaus, ca. 25—35 mg As_2O_3 pro die, zu immunisieren, indem auch sie wie die Kaninchen lie Weiteraufnahme verweigerten, und man gelangte somit auch bei liesen Tieren nur zu einer sehr bedingten Immunität. Bei der auf liese Art erzielten Immunität fällt nun von vornherein gegenüber ler durch Morphin bedingten, abgesehen von dem geringeren Grade lerselben, auf, daß ein Bedürfnis nach Steigerung der Dosen voll-kommen fehlt, sowie auch der Umstand, daß plötzliches Aussetzen ler Zufuhr keine Abstinenzerscheinungen hervorrief.

Bis dahin also war noch keine Erklärung für das Ertragen der ekannten hohen Arsendosen gewonnen worden. Zwei Beobach-ungen aber ermöglichten die Anbahnung der richtigen Versuchs-nordnung:

Ein Patient, mit lichen ruber planus hat längere Zeit von seinem Arzte As_2O_3 in Substanz als Pillen bekommen und war bei einer äglichen Dosis von 28 mg angelangt. Da die Wirkung eine un-genügende war, wurde ein Versuch mit Injektion gemacht und hier-ür ein Drittel der Menge = 10 mg verwendet. Das Resultat war ine Arsenvergiftung, von der sich Patient übrigens rasch erholte

und die lediglich den Vorteil hatte, daß ich von der Sache Kenntnis erhielt. — Ich machte daraufhin folgendes Experiment:

Ein Kaninchen, das seit 8 Monaten mit As_2O_3 in Lösung immunisiert war, zuletzt täglich 38 mg intern erhielt und dieses Quantum auch regelmässig zu sich nahm, bekommt an Stelle dieser Art der Zufuhr einmal versuchsweise eine Injektion. Um die Wirkung nicht zu stark und rasch auftreten zu lassen, wurden am Abend 16 mg eingespritzt und am folgenden Morgen nochmals 14 mg, in toto also 8 mg weniger in 24 Stunden als das Tier mit seiner Nahrung gewöhnlich aufnahm. 20 Stunden nach der zweiten Injektion starb das Tier.

Wir stehen also vor der Tatsache, daß die Angewöhnung bei innerer Darreichung von As_2O_3 nicht schützt gegen eine, auch ziemlich geringere Dosis bei subkutaner Injektion. — Das legte mir natürlich den Gedanken nahe: es möchte die Arsen-Immunität vielleicht eine lokale sein, in dem Sinne, daß das Gift bei interner Anwendung im Darme entweder in eine ungiftige Verbindung verwandelt, oder überhaupt nicht mehr resorbiert würde. Es wurden deshalb analytische Versuche über Ausscheidungen des Arsens im Harn und Kot ausgeführt, fussend auf der Annahme, daß der im Körper kreisende Arsen in überwiegender Menge durch die Nieren zur Ausscheidung komme.

Methode.

Bei der Analyse folgte ich im ganzen den Angaben von E. Ludwig. Der Urin wurde zu Syrup eingedampft, der Kot zerrieben, die Organe zermahlen, und dann mit konzentrierter Salzsäure versetzt, in einen Ballon gebracht, der ein eingeschliffenes, weites, 2 Meter langes Steigrohr hatte. Es wurde bis zur völligen Lösung der Masse gekocht und dann in kleinen Partien K_2ClO_3 eingetragen, bis die schwarze Masse hellgelb geworden; dann wurde vom Ungelösten nach Verdünnung mit Wasser abfiltriert und H_2S durch das Filtrat geleitet, der Niederschlag mit H_2S-haltigem Wasser gewaschen, in verdünntem Ammoniak gelöst und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit HNO_3 behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Soda neutralisiert, hierauf zur Trockne eingedampft. In kleinen Portionen wird diese Masse in geschmolzenen Salpeter eingetragen und aus dieser Schmelze dann das Arsen mit ammoniakalischer Magnesialösung gefällt, nachdem vorher durch HCl die Kohlensäure und salpetrige Säure unter Erwärmen entfernt worden waren.

Probeversuch. 0,1 g reine As_2O_3 zu 500 ccm Harn gelöst ıgesetzt, ergeben 0,179 g arsensaure Ammoniak-Magnesia = 0,0983 s_2O_3.

Kaninchen, seit 10 Monaten mit As_2O_3 immunisiert, zuletzt täg- che Aufnahme von 33 mg. Es werden morgens und abends mit ɜr Schlundsonde je 14 mg As_2O_3 3 Tage lang eingeführt. Der rin dieser 3 Tage, sowie des 4. Tages wird gesammelt und ana- 'siert.

Gefunden 7 mg = 1,7 mg pro die; im Kot von einem Tage urden gefunden 19 mg.

Es wäre ja nun denkbar, daß die gewöhnliche Ausscheidung durch ie Nieren bei der chronischen Zufuhr sich ändert und vielleicht er- ;tzt wird durch eine Ausscheidung in den Darm, sodaß man dann as bereits durch den Körper gegangene Arsen wieder in den Fäzes ndet, wie es ja auch beim Eisen der Fall ist. Damit stimmt nun ber schlecht, daß die Giftfestigkeit dieser Tiere gegen Injektionen icht eine größere ist, und ferner spricht gegen diese Annahme das ɪrgebnis der Organ-Analyse. Wenn wirklich die gesamte Arsen- ıenge (33 mg) täglich resorbiert worden wäre, so müßte es sicher och zu einer erheblichen Arsen-Anreicherung im Körper gekommen ɜin und es müßte auch die Leber, wenn das Tier während der Ver- auung der Arsen-Mahlzeit getötet wird, einen erheblichen Arsen- ehalt aufweisen. Es wurde daher das betreffende Kaninchen durch chlag getötet, die Leber entnommen und analysiert. Bei der Sek- on des Tieres zeigten die Organe gar keine Veränderung, die ıeber war von normaler Farbe, das Herz sehr kräftig, die Nieren in ɪrdnung und nur das perirenale Fett außerordentlich stark ent- ᵼickelt.

In der Leber wurden gefunden 25 mg As_2O_3.

Es erscheint somit nach diesem Befunde als ausgeschlossen, aß größere Mengen Arsenik resorbiert waren, denn bei den hohen 'agesdosen hätte undedingt eine Anreicherung stattfinden müssen.

Am schönsten ließ sich aber der Verlauf der Angewöhnung bei inem Hunde verfolgen, den ich schließlich zu einem so hohen Grade ler Angewöhnung brachte, wie er bis jetzt überhaupt noch nicht be- ıbachtet wurde.

Ein 7 Kilo schwerer Foxterrier erhielt anfänglich 0,5 mg As_2O_3 n Lösung, da er bei 2 mg bereits mit starkem Durchfall reagiert ıatte. Langsam konnten dann die Dosen gesteigert werden, sodaß ːr bei völligem Wohlbefinden nach 11 Monaten eine tägliche Zufuhr 'on 25 mg gut ertrug. Es wurde nun die Arsenzufuhr 2 Tage aus-

gesetzt, was der Hund ganz gut ertrug, ohne die geringsten Abstinenzerscheinungen zu zeigen und dann erhält er innerhalb 5 Tagen 125 mg gelöster arseniger Säure mit dem Futter zugeführt. Der Urin dieser 5 + 1 Tag wird analysiert, gefunden : 0,0248 As_2O_3 = 4,1 mg pro Tag. Auch bei diesem Tier zeigte sich die Eigentümlichkeit, daß eine weitere Zufuhr von As_2O_3 in Lösung an dem Widerwillen des Hundes scheiterte. Ich war daher genötigt, dem Tier den Arsenik in Form des reinen krystallinischen Pulvers in Fleisch eingerollt zu verabreichen und die weitere Zufuhr gelang so sehr gut. Während man nun aber bei Zufuhr der Lösung nur sehr vorsichtig mit den Dosen hatte steigen können, war dies jetzt nicht mehr der Fall.

Am 10. Februar wurde mit 30 mg in Substanz begonnen, am 5. März ertrug der Hund bereits 100 mg. Nachdem er nun während 8 Tagen stets diese Menge zu sich genommen hatte, wurde eine Analyse vom Kot und Harn ausgeführt und zwar wurde der Versuch auf 3 Tage ausgedehnt, um die kleinen Tages-Schwankungen zu verringern. Im Urin der 3 Tage wurde gefunden : 0,0070 As_2O_3 = 2,3 mg pro die, im Kot der 3 Tage 0,338 As_2O_3 = 112 mg pro die. — Dieser Befund ist nun nach zwei Richtungen hin interessant:

1. zeigt er übereinstimmend mit dem vorigen Versuche, daß die Ausscheidung durch die Nieren eine sehr geringe und dagegen die Ausfuhr im Kot eine sehr hohe ist, sodaß sie sich mit der Einfuhr deckt.

2. aber ist beachtenswert, daß trotz der Steigerung der Dosen von 25 auf 100 mg die Ausscheidung im Urin nicht prozentualiter angestiegen, sondern zurückgegangen ist. Es würde dieser letztere Umstand als Beleg dienen können für meine Vermutung, daß die Angewöhnung eine lokale sei und es würde dies darauf hindeuten, daß mit der Steigerung der Dosen die lokale Immunität anwächst und dadurch der Organismus vor der Intoxikation bewahrt bleibt. Dieses Verhalten zeigte sich noch mehrfach bei weiterer Beobachtung, indem beim raschen Steigen der Arsendosen vorübergehend wohl eine größere Ausscheidung im Urin eintrat, ein Verweilen aber auf diesen Dosen während einiger Zeit die resorbierten Mengen bald wieder absinken ließ.

Bis zum 10. Oktober war der Hund bereits auf 500 mg pro die angelangt. Die Untersuchung des während 3 Tagen gesammelten Urins ergab 0,058 g As_2O_3 = 19,3 mg pro die. Bis zum 10. Dezember bekommt der Hund nun täglich dieselbe Dosis von 500 mg

l es wird daraufhin wiederum eine Analyse des während 3 Tage ammelten Urins ausgeführt. Gefunden: 0,029 g = 9,7 mg die.

Am 10. Mai des folgenden Jahres war die tägliche Dosis auf) mg gestiegen und es wurde auch jetzt, nachdem der Hund ige Tage auf dieser Dosis verharrt, wiederum der Urin von Tagen untersucht. Gefunden: 0,0265 g As_2O_3 = 8,8 mg pro :. Voraussichtlich wäre bei längerem Verweilen auf dieser Dosis : resorbierte Menge noch weiter zurückgegangen.

Auf Grund der vorliegenden Befunde glaubte ich nun bei diesem er eine so große Immunität erreicht zu haben, daß die Dosen wohl bedenklich und rasch gesteigert werden könnten. Es wurden des-lb 1500 mg arsenige Säure in eine Servelatwurst verpackt und m Hunde verabreicht. Es bedeutet dies also eine plötzliche Steige-ıg von 700 mg, was aber das Tier ohne jede Störung ertrug, ch bei fortgesetzter Darreichung in den folgenden Tagen. Nach-m der Hund diese Dosis 10 Tage lang ertragen, steigerte ich ederum ganz unvermittelt die Dosis um 1000 mg, sodaß der Hund n 2,5 g, auf einmal erhielt. Auch diese Dosis wurde nun 10 .ge lang ohne Störung genommen und wurde jetzt nochmals der in von 3 Tagen gesammelt und analysiert. Gefunden: 0,0187 g $_2O_3$ = 6,2 mg pro die. — Der Hund hatte in den einunddreiviertel hren um 1 Kilo zugenommen, wog also jetzt 8 Kilogramm und be-m somit zuletzt 0,414 g As_2O_3 pro Kilogramm Körpergewicht; auf ıen Steiermärker von 80 Kilogramm Gewicht übertragen, würde dies ıe tägliche Dosis von 25 g As_2O_3 ausmachen. — Mein Hund darf ıo wohl den Anspruch erheben, den Weltrekord für das Arsenikessen leistet zu haben. Es hätte auch zweifelsohne diese Dosis noch :iter bedeutend gesteigert werden können, doch hatte ein solches ırgehen kein besonderes Interesse mehr.

Um allen Zweifeln gegen die Auffassung über die Art dieser .munität zu begegnen, blieb nun noch übrig den Beweis dafür zu ɔringen, daß das Tier wirklich nicht giftfest gegen resorbierten senik sei.

Zunächst wurde daher die letale Dosis für den Hund bei sub-taner Injektion festgestellt.

Ein Hund von 9 Kilogramm erhält 20 mg As_2O_3 subkutan: ıwere Vergiftung, Erholung nach 3 Tagen. Hund von 8,5 Kilo-ımm erhält 40 mg As_2O_3 subkutan: letale Vergiftung in 12 Stun-n mit charakteristischen Erscheinungen.

Ich entschloß mich nun, mein immunisiertes Tier dem Beweis

zum Opfer zu bringen. Am 20. Juni hatte der Hund no As_2O_3 intern erhalten, am 21. morgens bekam er 40 mg, 62. Teil der gewöhnlichen Tagesdosis subkutan. Nach 5 ist das Tier bereits tot. Der Dickdarm zeigt gegen den D scharf abgegrenzt eine ausgesprochene akute Arsenik-Co ist diese starke Erkrankung des Colons offenbar bedingt d tielle Ausscheidung des Arseniks in der Schleimhaut und sp auch dieser Befund auf das deutlichste gegen eine irgend e Resorption der früheren Dosen mit Ausscheidung auf dies Der Dünndarm war ohne Besonderheit. Außerdem wurden Tier noch untersucht Leber und Hirn, gefunden in der Leb As_2O_3, im Hirn 23 mg. Auch diese geringen Mengen spr selbstverständlich gegen jede bedeutende Resorption der k Tagesdosen.

Wir finden also übereinstimmend bei Mensch, Hund und K eine deutliche Toleranz gegen selbst sehr hohe Dosen von vorausgesetzt, daß die Darreichung innerlich und in Form vers geschieht. Diese Giftfestigkeit ist aber, was den Kö betrifft, nur eine scheinbare. Sie ist bedingt durch ein mehr sich steigernde Ablehnung der Resorption von Sei Darms, wie dies aus folgender Tabelle am deutlichst ergibt:

Tagesdosen per os.	Im Urin ausgeschieden per Tag.	Resorp in %
25 mg	5 mg	20 P
100 „	2,3 „	2,3
500 „	19,3 „	3,8
500 „ (2 Monate später)	9,7 „	1,9
2500 „	6,2 „	0,25

Etwas günstiger ist entschieden die Resorption des bei der Darreichung in gelöster Form. Es läßt sich, wie aus hervorgeht, auf diese Weise aber auch keine so starke In erzielen; immerhin tritt auch hierbei nach und nach ei ringerte Resorption ein und wird der Körper in toto lange dem Grade immunisiert, wie man es aus der Höhe der Dose ten dürfte.

Ähnlichen Überlegungen haben bezüglich Bakterien W mann und Citron [1]) Ausdruck gegeben, indem sie darauf hi

1) Wassermann u. Citron, Deutsche med. Wochenschr. 15. 19

ß der Darm vom Menschen virulente Typhusbazillen scheinbar als prophyten beherbergen kann, weil diese offenbar nicht mehr die ihigkeit besitzen, bei diesem Individuum in die Gewebe einzudringen, nform der Ansicht von R. Pfeiffer, daß eine Zelle die Fähigkeit winnen kann, ein sie spezifisch schädigendes Agens nicht mehr f sich wirken zu lassen.

Selbstverständlich fällt es mir nicht ein, diese beiden Vorgänge t einander in direkte Parallele zu setzen, die Bedingungen sind da-i ja zu heterogen; aber der Erwähnung wert schienen sie mir doch dieser Stelle.

Es scheinen mir diese Versuche, abgesehen von der Erklärung r Angewöhnungserscheinungen, auch für die Therapie einige Be-utung zu haben. — Es muß nach dem Vorstehenden als völlig ationell betrachtet werden, wenn man durch Verabreichung steigen-r Dosen von Arsenik in Substanz per os eine sich steigernde irkung auf den Gesamtkörper zu erzielen sucht. Es soll vielmehr rt, wo es sich um eine tatsächliche Arsenwirkung im Körper handeln ıß, nur die arsenige Säure in Form der Lösung zur Anwendung mmen. Innerhalb der therapeutischen Grenze wird hierbei die cale Immunität (Resorptionsverweigerung) nicht so sehr zum Aus-uck kommen.

Die einzige sichere Darreichung des Arseniks für lange Kuren t steigenden Dosen dürfte nach allem nur die subkutane Injek-n sein. Selbstverständlich dürfte man sich bei der Dosierung cht an die bisherigen Normen bei innerer Darreichung halten.

XIV.

Aus dem Universitätslaboratorium für medizinische Chemie und experimentelle Pathologie. Direktor: Geheimrat Professor Dr. Jaffe.

Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Aetherglykosurie.

Von

Dr. Albert Seelig.

In meiner ersten Mitteilung[1]) habe ich bereits kurz darauf hingewiesen, daß das Auftreten der Glykosurie nach Äthernarkose in einer gewissen Abhängigkeit steht von der Art der Fütterung. Während Fleischhunde ausnahmslos auf eine genügend lange fortgesetzte Äthernarkose mit Zuckerausscheidung antworteten, blieb bei Tieren, die lange Zeit mit Kohlehydraten gefüttert wurden, bei gleicher Versuchsanordnung unter gewissen Bedingungen die Glykosurie aus. Dieser auffallende fast paradox erscheinende Befund forderte zu eingehender experimenteller Prüfung auf.

Ich habe nun im Verlaufe des letzten Jahres eine Reihe Experimente angestellt, die mir eine gewisse Klarheit in die Versuchsbedingungen gebracht zu haben scheinen. —

Die Experimente wurden ausnahmslos an Hunden ausgeführt, über deren Reaktion auf Äthernarkose bei Fleichfütterung mir eine ausgedehnte Erfahrung zu Gebote stand. Die Tiere wurden mehr oder minder lange Zeit hauptsächlich mit Kohlehydraten (Brod, Kartoffeln, Mehlsuppe) gefüttert und dann einer Äthernarkose, die stets länger dauerte, als diejenige, auf die Fleischhunde ausnahmslos mit Glykosurie reagierten, unterzogen.

Die Resultate schienen nicht einheitlich, indem die Tiere trotz scheinbar gleicher Versuchsbedingungen in manchen Fällen glykosurisch wurden, in anderen wieder nicht. Weitere Beobachtungen lehrten jedoch bald, daß bei genügend lange Zeit fortgesetzter Fütterung mit der oben genannten Nahrung eine Glykosurie nach Äthernarkose niemals auftrat. Freilich ist nicht von vornherein mit

1) Dieses Archiv. 1905. Bd 52.

icherheit zu sagen, wann dieser Zustand eintritt, es muß vielmehr ei jedem Tiere dieser Zeitpunkt durch Versuch festgestellt werden. 'er Ernährungszustand, die frühere Art der Fütterung u. ähnl. ist abei von Einfluß, was ja leicht erklärlich ist, da aus zahlreichen lykogenbestimmungen bekannt ist, daß Tiere von scheinbar gleicher onstitution unter gleichen Ernährungsbedingungen selbst nach ngen Hungerperioden ganz verschiedene Mengen Glykogen aufeisen können. — Im allgemeinen darf man sagen, daß bei mitteloßen Hunden von (8—14 kg) der für unsere Frage in Betracht mmende Zustand in 3—4 Wochen erreicht zu sein pflegt, zuweilen nnte ich auch schon nach 10 tägiger Kohlehydratfütterung ein sbleiben der Ätherglykosurie beobachten.

Ich gebe kurz einige Beispiele:

10. I. 03. Hund von 12 kg Gew. hat seit dem 24. XII. Kartoffeln, od und Mehlsuppe erhalten. Letzte Fütterung d. 9. I. mittags 2 Uhr.

Beginn der Äthernarkose 10 Uhr 15 Min.

11 Uhr 30 Min.	40 ccm	Urin ohne Zucker
11 Uhr 30 Min. bis 12 Uhr 30 Min.	20 »	» 1 Prz. Zucker
12 » 30 » bis 1 » 30 »	40 »	» 1 Prz. Zucker

Derselbe Hund wird bis zum 19. I. in gleicher Weise ernährt. tzte Nahrung 18. I. mittags 2 Uhr.

10 Uhr Äthernarkose. Die Äthernarkose wird bis 2 Uhr 30 Min. tgesetzt, während welcher Zeit ca. 70 ccm Urin entleert wurden, die ine Spur Zucker enthalten.

Aus diesem Versuche ersieht man, daß die 16 tägige Fütterung mit hlehydraten nicht genügt hat, um den Hund in den erwünschten Erhrungszustand zu bringen; erst nachdem die gleiche Nahrung noch Tage gegeben war, blieb die Ätherglykosurie aus. Ich verfüge noch er andere gleichartige Versuche, deren ausführliche Mitteilung jedoch ht von Interesse ist. Daß die Art der Fütterung, nicht etwa die in rzen Zeiträumen ausgeführte Äthernarkose, die ja zweifellos den Stoffchsel intensiv beeinflußt, den geschilderten Verlauf des Versuchs beigt, beweisen diejenigen Experimente, bei denen die Tiere gleich bei r ersten Narkose nicht mit Glykosurie antworteten.

24. XI. 04. Hund von 16 kg, seit 1. XI. mit Kohlehydraten getert; letzte Nahrung: 1 Uhr mittags 23. XI. Äthernarkose 9—12 Uhr n 24. XI. Während der ganzen Zeit wird kein Zucker ausgeieden. Ganz ebenso verliefen andere Versuche, die ich später sführlicher mitteilen werde.

Tiere, bei denen der oben angegebenen Nahrung kleine Mengen cker (10—20,0 pro die) zugefügt wurden, zeigten kein abweichendes rhalten.

Bei den bisher besprochenen Experimenten war die Fütterung stets bis 24 Stunden vor Ablauf des Versuchs erfolgt; ganz andere sultate erhielt ich, wenn die letzte Nahrung kürzere Zeit, ca. 8 bis

10 Stunden vorher gereicht wurde, denn hier trat unter sonst gleichen Versuchsbedingungen stets Glykosurie auf.

28. I. 05. Hund von 8,5 kg ist seit dem 20. XII. mit Kohlehydraten und 10,0 Zucker pro die gefüttert. Letzte Nahrung 11 Uhr 30 Min. nachts.

Beginn der Narkose 7 Uhr 45 Min. d. 28. I.

8 Uhr 45 Min. 15 ccm Urin mit 5 Prz. Zucker.

Da dieser Hund genügend lange mit Kohlehydraten gefüttert war, so war es höchst wahrscheinlich, daß der Zeitpunkt der letzten Fütterung von entscheidendem Einfluß auf das Auftreten der Glykosurie war. Entscheidend für diese Auffassung ist folgender Versuch:

den 22. VII. Hund 10 kg Gew. ist seit dem 6. VII. mit Kohlehydraten gefüttert. Letzte Fütterung den 21. 12 Uhr nachts. Beginn der Narkose 10 Uhr 15 Min. vormittags. Die Narkose wird bis 2 Uhr 15 Min. fortgesetzt. Während der ganzen Zeit wird kein Zucker ausgeschieden. Der Hund wird alsdann bis zum 1. VIII. in gleicher Weise ernährt und an diesem Tage wieder einer Äthernarkose unterzogen.

1. VIII. Letzte Fütterung 11 Uhr vormittags.

Beginn der Narkose 6 Uhr nachmittags.

6 Uhr 45 Min. 10 ccm Urin mit 1 1/2 Prz. Zucker.

Eine Reihe von Versuchen, die unter den gleichen Bedingungen angestellt wurde, ergaben stets dieselben Resultate.

Diese Experimente zeigen, daß Hunde nach genügend lange fortgesetzter Kohlehydratnahrung, falls die letzte Fütterung 20 bis 24 Stunden vor Ablauf des Versuchs stattgefunden hat, auf Äthernarkose im Gegensatz zu Fleischhunden nicht mit Glykosurie reagieren; dagegen scheiden solche Tiere, falls die letzte Fütterung ca. 8—10 Stunden vor Ablauf des Versuchs gereicht wurde, ebenso wie Fleischhunde, nach der Ätherisierung Zucker aus.

Gibt es eine Erklärung für diese Beobachtungen? Es unterliegt keinem Zweifel, daß durch die Äthernarkose der Glykogenstoffwechsel — wie wir es bereits in unserer ersten Mitteilung betont haben — beeinflußt wird. Es war daher notwendig, falls wir überhaupt hoffen durften, dem Verständnis der Vorgänge nahezukommen, dies Verhalten des Glykogens genauer zu studieren.

Es war und konnte natürlich nicht meine Absicht sein, hier das schwierige Problem der Glykogenfrage aufzurollen, vielmehr habe ich nur einen kleinen Ausschnitt, der für mein Thema in Betracht kam, zu bearbeiten versucht. — Ich habe mich damit begnügt, das Verhalten des Leberglykogens zu studieren, und von einer Verarbeitung des ganzen Tieres, was ja zweifellos für die Vertiefung der Frage von Bedeutung gewesen wäre, abgesehen.

Meine Fragestellung war: Wie verhält sich das Leberglykogen

Kohlehydrathunden nach einer Äthernarkose,. die 8—10 Stunden wie nach einer solchen, die 22—24 Stunden nach der letzten ırungsaufnahme ausgeführt wird.

Um den Gehalt an Leberglykogen richtig beurteilen zu können, en es mir zuerst nötig, mich an Kohlehydrathunden, die keiner ernarkose unterzogen waren, über die hier in Frage kommenden hältnisse zu orientieren. Es liegen zwar Versuche hierüber in Litteratur vor, jedoch scheinen sie mir nicht ausreichend, zu- die Glykogenbestimmung meist nach anderen Methoden als den mir verwandten gemacht sind, um zum Vergleich mit den ultaten bei Ätherhunden herangezogen werden zu können; dazu ımt noch, daß nach den exakten Untersuchungen von Schön-·ff[1]) der Glykogengehalt in weiten Grenzen schwanken kann; er habe ich einige Versuchsreihen unter möglichst gleichen Be-gungen angestellt, indem ich das Leberglykogen bei lange Zeit Kohlehydrat gefütterten Hunden, die 9 Stunden und solchen, 23 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme getötet wurden, timmte. Es war dabei wichtig, die Hunde so zu töten, daß keine ımpfe auftraten, um die durch solche event. bewirkte Ausschüttung Leberglykogens zu verhindern. Die Glykogenbestimmungen sind wenigen Ausnahmen, die in den Protokollen vermerkt sind, nach neuesten Methode von Pflüger[2]) ausgeführt.

20. III. 05. Braune Hündin, Gew. 6830.
Seit 26. II. mit Kohlehydraten gefüttert. Letzte Nahrung morgens hr 30 Min. Getötet 2 Uhr 30 Min. mittags.
Lebergewicht 398. Glykogengehalt 9,45 Proz.

20. III. 05. Schwarze Hündin, Gew. 8300.
Seit 26. II. mit Kohlehydraten gefüttert. Letzte Nahrung morgens hr 30 Min. Getötet 2 Uhr 30 Min. mittags.
Lebergewicht 342. Glykogengehalt 9,0 Proz.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurden die Hunde 23 Stunden nach letzten Nahrungsaufnahme getötet:

16. V. 05. Gelber Hund, Gew. 9750.
Seit 3 1/2 Wochen mit Kohlehydraten gefüttert.
Letzte Fütterung 1 Uhr mittags den 15. V.
Getötet 12 „ „ „ 16. V.
Lebergewicht 273. Glykogengehalt 3,4 Proz.

16. V. 01. Weißer Hund, Gew. 9600. Genau wie der vorige such.
Lebergewicht 229. Glykogengehalt 3,7 Proz.

---

1) Pflügers Archiv Bd. 99.
2) Pflügers Archiv Bd. 103, S. 169.

Übersehen wir die mitgeteilten Versuche, so fällt sofort der außerordentliche Unterschied der Glykogenmengen in den beiden Versuchsreihen auf, indem die Hunde der ersten Gruppe prozentuarisch mehr als doppelt so viel Glykogen haben als diejenigen der zweiten Gruppe. Ferner ist im Gegensatz zu den Befunden von Schöndorff, der bei Hunden mit gemischter Nahrung Schwankungen von 7,3 Proz. bis 18,69 Proz. beobachtet hat, die Konstanz unserer Werte bemerkenswert; freilich ist bei Schöndorff nicht angegeben, ob die Tötung der Tiere immer zur gleichen Zeit nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgt ist.

Unter denselben Bedingungen, wie in den soeben mitgeteilten Versuchen, habe ich Hunde vorbereitet, um sie dann einer längeren Äthernarkose zu unterziehen. Ich teile die Experimente in extenso mit, zuerst diejenigen bei denen die Tötung der Tiere 10 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgte:

11. IV. 05. Weißer Hund, Gew. 10830.
Letzte Fütterung 11 Uhr 30 Min. nachts den 10. IV.
Äthernarkose 7 „ 30 „ bis 10 Uhr.
9 „ 15,0 ccm Urin mit 4 Proz. Zucker,
10 „ 25,0 „ „ „ 6 „ „
Lebergewicht 343. Glykogengehalt 7,7 Proz.

18. V. 05. Schwarzer Hund, Gew 10100.
Letzte Fütterung den 17. V. 11 Uhr 30 Min. abends.
Äthernarkose 7 „ 30 „ bis 10 Uhr.
8 „ 30 „ bereits 6 Proz. Zucker.
10 „ getötet.
Lebergewicht 268. Glykogengehalt 8,8 Proz.

Wurden die Kohlehydrathunde erst 23 Stunden nach der letzten Fütterung getötet, so waren die Glykogenwerte erheblich geringer als bei den Tieren der eben mitgeteilten Versuchsreihe. Ich verfüge über drei einschlägige Experimente:

24. XI. 04 (der Versuch ist bereits oben mitgeteilt). Hund 16 kg Gew. Seit 1. XI. dauernd mit Kohlehydraten gefüttert. Letzte Nahrung 1 Uhr mittags den 23. XI. Narkose 9—12 Uhr. Während der Narkose sehr spärliche Urinsekretion. Kein Zucker.
Lebergewicht 640. Glykogengehalt 3,34 Proz.

20. II. Hund 5400 Gew.
Seit 3 Wochen mit Kohlehydraten, + 10,0 Zucker pro die gefüttert. Letzte Fütterung 1 Uhr mittags den 19. II. Narkose 9—12 Uhr. Sehr spärliche Urinsekretion. Kein Zucker.
Lebergewicht 160. Glykogen 3,56 Proz.

2. III. Hund, Gew. 7300. Seit 6 Wochen mit Kohlehydraten gefüttert. Dieser Hund war bereits am 16. II. einer längeren Narkose (2½ Stunden) unterzogen, hatte jedoch während des Versuchs keinen Tropfen Urin (Katheter in der Blase) entleert.

Letzte Fütterung 1. III. mittags 2 Uhr.

Narkose 10 bis 12 Uhr 30 Min. Während der ganzen Zeit werden 5 ccm Urin entleert. Kein Zucker. In der Blase findet sich kein Urin.

Leber 300,0. Glykogen 3,6 Proz.

Vergleichen wir nun die vier mitgeteilten Versuchsreihen, so fällt die geringe Differenz des Glykogengehalts der Leber bei den gleichartig behandelten Hunden mit und ohne Narkose auf. Wir stellen der besseren Übersicht wegen die Zahlen hier kurzzusammen.

I. Hunde, deren letzte Fütterung 9—10 Stunden vor Beendigung des Versuchs stattfand:

ohne Narkose	nach Äthernarkose
Glykogengehalt der Leber	Glykogengehalt der Leber
9,45 Proz.	7,7 Proz.
9,0 „	8,8 „
Glykosurie —	Glykosurie +.

II. Hunde, deren letzte Fütterung 22—23 Stunden vor Beendigung des Versuchs stattfand:

ohne Narkose	nach Äthernarkose
Glykogengehalt der Leber	Glykogengehalt der Leber
3,9 Proz.	3,34 Proz.
3,4 „	3,56 „
	3,6 „
Glykosurie —	Glykosurie —

Die geringe Veränderung des Glykogengehalts der Leber der narkotisierten Hunde in der ersten Reihe als pathologische Abnahme aufzufassen, geht nicht an, da derartige Schwankungen sich wohl noch in den Grenzen des Normalen bewegen. Freilich hat man ja auch, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Abnahme zu erwarten, da bei den geringen Urinmengen nur sehr wenig Zucker ausgeführt werden kann. In dieser Zeit ist offenbar die Glykogenbildung noch so lebhaft, daß derartige kleine Zuckermengen kaum von einem deutlich wahrnehmbaren Einfluß sein können.

Daß in der zweiten Versuchsreihe kein Unterschied des Glykogengehalts zwischen den nicht narkotisierten und den narkotisierten Hunden vorhanden ist, kann nicht auffallen, da ja hier keine Glykosurie aufgetreten ist.

Bemerkenswert ist übrigens noch das Verhalten der Diurese. Bei Auftreten von Glykosurie ist sie stets mäßig reichlich — wenn auch nicht normal — während sie bei den Tieren, die keinen Zucker ausschieden, stets spärlich ist, ja sogar bei einem Versuch von 2 Stunden Dauer völlig versiegte.

Können nun unsere bisherigen Befunde uns dem Verständnis der Wirkung einer Äthernarkose auf den Kohlehydratstoffwechsel näher bringen?

Ich habe feststellen können, daß die Äthernarkose bei Kohlehydrathunden, falls die Glykogenbildung im Anstieg oder auf ihrer Höhe ist, stets Glykosurie bedingt, während eine solche ausbleibt, wenn die Glykogenbilgung im Abstieg oder zum Stillstand gekommen ist, andererseits ergeben die früheren Versuche, daß bei Fleischhunden unter jeder Bedingung durch die Narkose eine Zuckerausscheidung erzeugt wird.

Um eine richtige Auffassung der Glykogenwerte bei Kohlehydrathunden zu gewinnen, schien es mir wichtig, Fleischhunde zum Vergleiche unter denselben Versuchsbedingungen zu verarbeiten. Ich habe daher auch bei Fleischhunden zwei Gruppen von Experimenten angestellt, nämlich Leberglykogenbestimmungen bei Fleischhunden, die keiner Narkose unterzogen waren und solche bei Tieren, die einer längeren Ätherisierung ausgesetzt waren. Ich glaubte auch hier — trotzdem für normale Fleischhunde bereits einige einschlägige Versuche in der Litteratur niedergelegt sind — eigne Untersuchungen machen zu müssen, da es mir auf möglichst gleichartige Versuchsbedingungen ankam.

9. XII. 04. Fleischhund, 9,5 kg Gew.
Letzte Fütterung den 8. XII. mittags 2 Uhr.
Getötet 9. XII. 1 Uhr.
Lebergewicht 590. Glykogengehalt 2,9707. (Brücke-Külz).

11. I. 05. Fleischhund, 6500 Gew.
Letzte Fütterung den 10. I. 05, 2 Uhr Mittags.
Getötet 1 Uhr vormittags, 11. I.
Lebergewicht 210.

90,0	nach	Brücke-Külz	verarbeitet mit	3,303 Proz.
100,0	„	Pflüger	„ „	4,2827 „

1) Bereits mitgeteilt in unserer ersten Arbeit. Dieses Archiv. 1905. Bd. 53, S. 486.

II. Fleischhunde, die einer Äthernarkose unterzogen waren:

1. VIII. 02.[1]) Hund 6 1/2 kg. Letzte Fütterung 2 Uhr den 31. VII. 02.
Narkose den 1. VIII. 11—1 Uhr 30. Min.
Es werden 12 ccm Urin mit 5 Proz. Zucker entleert.
Leber 260,0. Glykogengehalt 0,37 Proz. (Brücke-Külz).

Den 18. IV. 05. Hund 12 kg Gew. Letzte Fütterung 1 Uhr
) Min. den 17. IV.
Äthernarkose 11—1 Uhr 30 Min.
11 Uhr 45 Min. bis 12 Uhr 30 Min. 20 ccm Urin mit 6 Proz.
12 „ 30 „ „ 1 „ 15 „ 10 „ „ „ 8 „
Lebergewicht 260,0 mit 1,04 Proz. Glykogen.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß nach der
:hernarkose bei Fleischhunden die Menge des Leberglykogens
einer ist als bei nicht narkotisierten Hunden. Besonders auffallend
der geringe Wert im ersten Versuche, jedoch dürfte er, da er
ch der Brücke-Külzschen Methode erhalten ist, um mit dem
dern nach Pflüger erhaltenen verglichen werden zu können,
was erhöht werden müssen, da, wie schon Pflüger betont und
e es unser Versuch vom 11. I. 05 bestätigt, die Methode Brücke-
ülz erheblich geringere Ausbeute liefert als diejenige nach Pflüger.
ıß die Glykogenmengen bei ätherisierten Fleischhunden im Gegen-
tz zu den Befunden bei den 9 Stunden nach der letzten Fütterung
rkotisierten Kohlehydrathunden sehr gering sind, ist leicht er-
ärlich, da bei ersteren offenbar die Glykogenbildung sehr wenig
)haft ist und sich infolgedessen jede Veränderung durch die
ldung und Ausfuhr von Zucker stark markieren muß.

Es fragt sich nun, ob die Glykogenabnahme einfach als eine
rmehrte Ausschüttung des Leberglykogens aufzufassen ist, oder ob
sich um eine verminderte Glykogenzufuhr handelt.

Wenn es sich um eine einfache Ausschüttung des Leberglykogens
i Äthernarkoseglykosurie handeln würde, müßte, falls Lebergly-
gen in genügender Menge vorhanden, stets Glykosurie auf-
ten. Das ist aber nicht der Fall, denn, wie wir bereits oben
tont, ist bei Kohlehydrathunden, die 22—24 Stunden nach der
zten Nahrungsaufnahme narkotisiert und getötet wurden, der Gly-
gengehalt ein so hoher wie bei Fleischhunden und trotzdem tritt
ersteren keine Glykosurie auf, während letztere stets Zucker
sscheiden. Nähme man eine einfache Ausschüttung des Leber-
kogens als Ursache der Glykosurie an, so bliebe, so weit ich

sehe, für dieses differentielle Verhalten der Kohlehydrat- und Fleischhunde keine andere Erklärung übrig, als die, daß das fertige Leberglykogen bei Kohlehydrathunden sich anders verhält als bei Fleischhunden. Dafür scheint mir aber nach den bisherigen Erfahrungen kein Grund vorzuliegen.

Sehr viel wahrscheinlicher ist es vielmehr, daß es sich um Zucker handelt, der aus anderen Quellen als aus dem Glykogen der Leber stammt, und der deshalb ausgeschieden wird, weil er der Umwandlung in Glykogen entgeht. Dafür spricht manches in unseren Versuchen. Es wäre sonst nicht erklärlich, warum bei Kohlehydrathunden die Glykosurie nur dann auftritt, wenn der Glykogenstoffwechsel im Anstieg resp. sehr lebhaft ist, während sie ausbleibt, wenn er im Abklingen oder abgelaufen ist, trotzdem, wie bereits bemerkt, um diese Zeit noch eine eben so große Menge Leberglykogen vorhanden ist wie bei den stets mit Glykosurie reagierenden Äther-Fleischhunden.

Bei diesen liegen die Verhältnisse wesentlich anders. Versuche von Feder[1]) scheinen mir hier einen Weg zu zeigen, auf dem vielleicht eine Erklärung für unsere Versuche gefunden werden könnte. Feder hat nämlich festgestellt, „daß das von einem Hunde in der für 24 Stunden zureichenden Fleischnahrung verzehrte Eiweiß in etwa 14 Stunden zum größten Teil in Zerfall geraten ist und die davon abgespaltenen stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte im Harn ausgeschieden sind, während der fast allen Kohlenstoff enthaltende Anteil erst im Laufe von 24 Stunden allmählich verbrannt wird.“.[2]) Dieser letztere liefert aber hier gewiß — wie man sich auch die Zwischenprodukte denken mag — den Zucker bei der Narkose, und daher erklärt es sich leicht, daß bei Fleischhunden jederzeit eine Ätherglykosurie erzeugt werden kann. Solche Hunde verhalten sich ähnlich den Kohlehydrathunden, bei denen die Glykogenbildung im Anstieg ist.

Ist diese Auffassung richtig, so müßte auch bei hungernden Hunden stets eine Ätherglykosurie hervorzurufen sein, denn zugeführtes und Körpereiweiß verhalten sich in dieser Beziehung prinzipiell gleich. Tatsächlich habe ich bei einem Hunde, der 5 Tage gehungert hat, prompt Ätherglykosurie erhalten. Jedoch bedarf diese Frage noch einer ausführlicheren Bearbeitung. Die neuerdings von Rolly[3]) gebrachten Mitteilungen, daß Hungertiere, die durch

1) cf. Voit, Zeitschrift für Biologir Bd. XXVIII.
2) cit. nach Voit, Zeitschrift f. Biol. Bd. XXVIII.
3) Dt. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 83, Heft 1 u. 2

Strychnin glykogenfrei gemacht waren, neues Glykogen bilden, spricht wohl auch dafür, daß bei Tieren, die selbst längere Zeit gehungert haben, eine Ätherglykosurie zu erzeugen sein müßte.

Ebenso wie ich für die Ätherglykosurie, konnte Straub[1]) schon früher für die nach CO-Vergiftung auftretende Glykosurie die gleiche Abhängigkeit von der Art der Ernährung feststellen. Straub fand nämlich, daß bei Kohlehydratfütterung der Hunde im Gegensatz zur Fleischfütterung nach der CO-Vergiftung niemals Zucker nachweisbar war. Sehr auffallend ist, daß diese Resultate von dem Autor ausnahmslos erhoben wurden und daß die Zeit der letzten Fütterung — soweit es aus den Protokollen zu ersehen ist — im Gegensatz zu meinen Befunden ohne Einfluß schien. Ebenso bemerkenswert ist, daß bei Straub schon eine relativ kurze Zeit des Kohlehydratregimes genügte, um die Glykosurie erzeugende Wirkung der CO-Vergiftung aufzuheben, Freilich kommt Rosenstein[2]), der die Straubschen Versuche nachgeprüft hat, nicht zu den gleichen Resultaten. Dieser Autor mußte die Hunde erst lange Zeit füttern, ja sogar noch Hungertage einschalten, um zu denselben Ergebnissen zu kommen wie Straub. Für die Frage, ob die Zeit der letzten Nahrungszufuhr von Einfluß ist, sind auch die Versuche dieses Autors kaum verwertbar.

Was nun schließlich die Schlüsse anbetrifft, die Straub aus seinen Versuchen zieht, nämlich daß der Zucker nur aus dem zugeführten Nahrungseiweiß oder dem Körpereiweiß entsteht, so können wir uns wenigstens für die Ätherglykosurie diesen Anschauungen nicht anschließen, da der Befund, daß Kohlehydrathunde 9 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ebenso prompt nach Äther glykosurisch werden wie Fleischhunde, kaum damit vereinbar wäre. Im übrigen sind die Bedingungen bei CO-Vergiftung von denjenigen bei der Äthernarkose so verschieden, daß eine völlige Übereinstimmung der Resultate a priori kaum zu erwarten war.

Fassen wir zum Schlusse unsere Resultate kurz zusammen:

1. Hunde, die genügend lange Zeit mit Kohlehydraten gefüttert sind, scheiden, falls die Äthernarkose 22—24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgt, keinen Zucker aus.

2. Erfolgt die letzte Nahrungsaufnahme bei gleich behandelten und vorbereiteten Hunden 8—10 Stunden vor Beendigung der

---

1) Dieses Archiv Bd. 38.

2) Dieses Archiv Bd. 40.

Narkose, so werden solche Hunde ebenso sicher glykosurisch wie Fleischhunde.

3. Der Glykogengehalt der Leber der unter 1 genannten Hunde entspricht ungefähr demjenigen von Fleischhunden, trotzdem scheiden sie im Gegensatz zu letzteren nach Äthernarkose keinen Zucker aus.

4. Der Glykogengehalt der Leber der unter 2 genannten Hunde ist um das 2—3 fache höher als derjenige der Hunde der Gruppe 1.

5. Der Glykogengehalt der Leber von Kohlehydrathunden, die nach Äthernarkose glykosurisch werden, ist nicht geringer als derjenige von gleichbehandelten nicht ätherisierten Kohlehydrattieren.

6. Bei ätherisierten Fleischhunden sind die Glykogenwerte erheblich geringer als bei nicht ätherisierten.

4. August 1905.

XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

Beiträge zur Frage der Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung der Hirudinwirkung.

Von

Privatdoz. Dr. A. Schittenhelm und Dr. A. Bodong.

Nachdem die Darstellung des von Prof. Jacobj zuerst isolierten und näher untersuchten Hirudins, des wirksamen Prinzips vom Blutegel, durch die unter seiner Leitung von Franz und Bodong weiter ausgearbeiteten Verfahren jetzt ohne Schwierigkeit fabrikmäßig erfolgt, konnte man der Frage näher treten, wie sich das reine Präparat in seiner Wirkungauf das Blut verhielt. Nachdem die letzten Jahre auf dem Gebiet der Blutgerinnung zahlreiche neue Tatsachen, vor allem einen genaueren Einblick in die bei der Gerinnung mitwirkenden einzelnen Faktoren gebracht hatten, ergab sich von selbst der Versuch, die Beziehungen zu den einzelnen Komponenten der Blutgerinnung zu studieren. Auf Anregung des Herrn Prof. Jacobj beschäftigten wir uns mit dieser Frage unter Berücksichtigung der bereits anderweitig vorliegenden Arbeiten. Es erwies sich dabei sehr bald als notwendig, die ganze Frage der Blutgerinnung aufzurollen und die komplizierten Faktoren zueinander einem eingehenden Studium zu unterziehen. In Folgendem geben wir unter Anführung einzelner instruktiver Versuche die Resultate unserer Untersuchungen wieder.

I.

Technisches.

Zu unseren Versuchen haben wir fast durchweg Pferdeblut verwandt, welches stets frisch vom Schlachthof bezogen wurde. Einigemale wurde zu vergleichenden Versuchen mit Rinder-, Hunde- und einmal mit Menschenblut gearbeitet. Im allgemeinen aber legten

wir Wert darauf, alles Versuchsmaterial von einer Tierart (Pferd) zu entnehmen und herzustellen, um die Resultate möglichst einwandsfrei und einheitlich zu gestalten. Um störende Verzögerungen zu vermeiden, nahmen wir aber doch einigemale, nachdem wir uns vorher durch entsprechende Vorversuche überzeugt hatten, daß auch bei Verwendung von artverschiedenem Versuchsmaterial keine Änderungen in den Resultaten eintraten, ausnahmsweise Bestandteile einer anderen Tierart, welche momentan schneller zu beschaffen waren. Derartige kleine Variationen finden sich bei den einzelnen Versuchen besonders vermerkt.

Im allgemeinen hielten wir uns an die zuletzt von Morawitz[1]) ausführlich beschriebene Technik und verweisen auf dessen genaue Beschreibung. Wir halten es aber doch für angebracht, einige Punkte hier näher auszuführen.

1. Fibrinogen.

Abgesehen von einem Versuch haben wir durchweg Pferdefibrinogen, das wir uns aus 0,25proz. Oxalatplasma darstellten, verwandt. Im allgemeinen gelang es leicht, eine gut wirksame Lösung zu erhalten. Um dieselbe möglichst rein zu gewinnen, wurde stets dreimal umgefällt. Verschiedentlich kam es vor, daß beim erstmaligen Aussalzen die Flocken in dem dickflüssigen Plasma suspendiert blieben oder sich sogar zum Teil zu Boden senkten. Es gelang dann meist durch Verdünnen des Plasmas auf das doppelte Volumen und weitere Kochsalzzugabe ein Absitzen der Flocken an der Oberfläche zu erreichen. Die abgeschöpften Fibrinogenflocken wurden stets in destilliertem Wasser gelöst, was immer ohne weiteres gelang.

Die so gewonnenen, mehr oder weniger dickflüssigen, opaleszierenden Lösungen hielten sich im Eisschrank leicht 8 Tage und darüber und setzten höchstens einzelne ganz feine Flöckchen am Boden ab, nach deren Entfernung durch Filtration keine Beeinträchtigung der Brauchbarkeit konstatiert werden konnte. Eine vollkommene Gerinnung der ganzen Lösung, wie Morawitz angibt, haben wir nie beobachtet. Wohl aber sahen wir dieselbe bei Fibrinogenlösungen, welche wir aus dem Fluoridplasma von Rinder- und Hundeblut dargestellt hatten, was uns einen weiteren Grund abgab, die Fibrinogenlösung nur aus Pferdeblut zu verfertigen. Zur

1) Hofm. Beiträge. Bd. 4, S. 381 und Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 79, S. 1.

Konservierung der Lösung, wie auch des Serums, Gewebssäfte etc. erwies sich neben der Eiskühlung Zusatz eines kleinen Thymolkrystalls als vorteilhaft.

Da wir, wie gesagt, zur Fibrinogendarstellung stets Pferdeoxalatplasma nahmen, aus dem, wie auch Huiskamp und Morawitz bestätigen, das Fibrinogen ohne weiteres ausfällt, so hatten wir die genaue Befolgung der Heubner'schen Angaben nicht notwendig. Es genügte uns eine durch Fermente leicht zur exakten Gerinnung zu bringende Fibrinogenlösung, welche, vor allem infolge möglichst gleichartiger Darstellung, einen Vergleich der Resultate mit denen von Morawitz, Fuld u. a. einfach gestaltete. Es liegt daher außer dem Bereich unserer Untersuchungen, zur Frage der Darstellung reinsten Fibrinogens [1]) Stellung zu nehmen.

2. Serum.

Zu den meisten Versuchen, vor allem zu allen orientierenden Hauptversuchen, verwandten wir Pferdeserum, das filtriert und, wenn nicht ganz klar, zentrifugiert wurde. Einigemale wurde Serum vom Mensch, Rind und Hund verwandt.

Das möglichst eiweißfreie Fibrinferment von A. Schmidt aus unter Alkohol erhärtetem Blute haben wir nicht angewandt. Es wäre vielleicht von Interesse auch damit Versuche anzustellen. Immerhin scheint Morawitz, welcher mit Fibrinferment in konservierter Form und im frischen Serum arbeitete, keine erheblichen Unterschiede gefunden zu haben.

3. Gewebssäfte.

Die Organextrakte stellten wir uns aus Leber und Niere vom Pferd und Hund und von Kalbsthymus her. Leber und Niere wurden direkt nach Tötung des Tieres im Wärmekasten des Durchblutungsapparates mit warmer physiologischer Kochsalzlösung bis zur Blutleere durchspült, zerkleinert und 12—20 Stunden mit ungefähr demselben Volum physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Die Thymusdrüse wurde, ohne vorherige Durchblutung, ebenso zerkleinert, aber wegen

1) Vergl. hierzu: Heubner, W., Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 49, S. 229. — Huiskamp, W., Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 44, S. 182. — Heubner, W., Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 355. — Huiskamp, W., Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 46, S. 273.

der speziell bei ihr rasch einsetzenden Fäulnisvorgänge nur wenige Stunden extrahiert; die Extrakte wurden koliert und zentrifugiert.

4. Blutplättchen.

Für Blutplättchengewinnung diente uns Pferde- und Hundeblut. Vorbildlich war uns dabei die von Morawitz angegebene Methode des fraktionierten Zentrifugierens.

Das Pferdeblut wurde, wie üblich, in Oxalatlösung aufgefangen; nach 3—4 stündigem Stehen hatte sich der größte Teil der roten und weißen Blutkörperchen zu Boden gesetzt. Das blutkörperchenarme, aber blutplättchenreiche Plasma (500—600 ccm) wurde vorsichtig abgehebert und auf die Zentrifuge gebracht. Die elektrisch betriebene Zentrifuge [1]) war so eingerichtet, daß ihre Tourenzahl jederzeit genau festgestellt und beliebig variiert werden konnte. Das Plasma wurde darin zuerst bei 1600 Umdrehungen 15 Minuten ausgeschleudert, wobei sich die roten und weißen Blutkörperchen vollkommen absetzten. Die vorsichtig von den Körperchen abgegossene, leicht getrübte Flüssigkeit zentrifugierten wir 15—20 Minuten bei 3200 Umdrehungen. Nach dieser Zeit war die Flüssigkeit vollkommen klar und die Blutplättchen hafteten als zäher, weißgrauer Belag am Boden des Gefäßes fest an, so daß sie mit Leichtigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung mehreremale, mindestens dreimal, abgespült werden konnten. Darnach wurden sie in wenigen Kubikzentimetern (ca. 5 ccm) destillierten Wassers gelöst.

Zweimal wurden die Pferdeplättchen aus Fluoridplasma gewonnen, um die Wirksamkeit der aus beiden verschiedenen Plasmaflüssigkeiten gewonnenen Plättchen zu vergleichen. Die Darstellung war dieselbe; die Ausbeute erwies sich jedoch bei Anwendung von Fluoridplasma geringer, was, wie das mikroskopische Bild zeigte, offenbar darin seinen Grund hatte, daß die Plättchen in Fluoridblut sich zu kleinen Klümpchen zusammenballten und so zum Teil bereits mit den Blutkörperchen ausgeschleudert wurden.

Das Hundeblut (ca. 300—400 ccm) wurde durch eine in die Carotis eingebundene Kanüle in Fluornatriumlösung aufgefangen, so daß seine Konzentration 0,3 Proz. betrug. Sofort wurde bei 1600 Umdrehungen die Hauptmenge der roten und weißen Blutkörperchen 40 Minuten lang abgeschleudert, das überstehende Plasma

1) Diese Zentrifuge wurde nach Angaben von Prof Jacobj durch die Firma Spindler und Heuer in Göttingen gebaut und liefert bei relativ geringem Preise und Stromverbrauch bis 3500 Umdrehungen in der Minute.

gehebert und noch 10 Minuten bei 1600, sodann noch 3 Minuten i 2100 Umdrehungen zentrifugiert. Aus dem nun restierenden lchigen Serum gewannen wir durch erneutes Zentrifugieren bei 00 Umdrehungen, 20—30 Minuten lang, die Plättchen. Die weitere handlung war dieselbe, wie bei den Pferdeplättchen.

Ein Versuch, die Plättchen durch Ausschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung und nochmaliges Auszentrifugieren von dem haftenden Plasma zu trennen, ergab, daß durch diese Prozedur e Blutplättchen ihre Wirkung verloren. Diese Beobachtung steht ı Einklang mit der Erfahrung von Morawitz[1]), daß die Blutättchen, welche in physiologischer Kochsalzlösung gelöst werden, irkungslos sind.

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, daß wir jedesmal die utplättchen auf ihre Reinheit mikroskopisch untersuchten.

II.
Über die Komponenten der Blutgerinnung.

Zunächst machten wir einige orientierende Versuche über den lauf der normalen Blutgerinnung mit und ohne Aktivierung des rums. Dieselben bestätigten in jeder Hinsicht die Morawitzhen Angaben. Vor allem fanden auch wir, daß eine Aktivierung s Serums mit Alkali ($^1/_{10}$ Normalnatronlauge) die Gerinnung enorm schleunigt, vielmehr als die Aktivierung mit Säure oder Kalk. ı ersten Fall dauert die Gerinnung 5—10 Minuten, im anderen ne Stunde und mehr. Wo wir mit aktiviertem Serum experimenrten, wandten wir in der Folge die Alkaliaktivierung an.

1. Fibrinogenlösung.

Was die Fibrinogenlösung anbelangt, so zeigte sich, daß deren erdünnung auf das dreifache mit destilliertem Wasser einerlei Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Gerinnung hatte, as uns insofern von Wichtigkeit zu sein scheint, als die Verluste i der jedesmaligen Darstellung der Lösung in ziemlich weiten renzen variieren.

In jüngster Zeit hat Bürker[2]) auf Grund von Berechnungen ıd der mehrfach bestätigten Beobachtung, daß die Blutgerinnung ı den typischen Zerfall der Blutplättchen geknüpft sei, auf die öglichkeit hingewiesen, daß die Fibrinbildung auf Kosten der zer-

1) Arch. f. klin. Mediz. 1904. Bd. 79, S. 225.
2) Arch. f. ges. Physiol. 1904. Bd. 102, S. 88 f.

fallenden Blutplättchen zu Stande käme. Er betont unter anderem, daß der Ammoniumoxalatlösung besondere Beachtung zukommt, weil in ihr zwar rote und weiße Blutkörperchen zu Grunde gehen, das Blut aber trotzdem tagelang keine Spur von Gerinnung zeigt, da die Blutplättchen aufs Schönste erhalten bleiben. Sofern Bürkers Schluß, daß die Intaktheit der Plättchen in diesem Falle dadurch die Gerinnung hintanhalte, weil es nunmehr an freiem Fibrinogen mangelt, richtig ist, so dürfte es u. E. nicht gelingen, aus plättchenfreiem Plasma eine wirksame Fibrinogenlösung zu erhalten.

Von dieser Ansicht ausgehend, haben wir von demselben Pferdeoxalatplasma die eine Hälfte, wie gewöhnlich, auf Fibrinogen verarbeitet, die andere dagegen zuvor durch sofortiges andauerndes Zentrifugieren plättchenfrei gemacht. Es zeigte sich, daß die aus den beiden Portionen gewonnenen Fibrinogenlösungen sich in keiner Weise von einander unterschieden, weder was die Ausbeute, noch was die Art und den zeitlichen Ablauf der der Gerinnung anbelangt.

2. Blutplättchen und Gewebsextrakte.

Alexander Schmidt[1]) hat bekanntlich gefunden, daß Serum in Kombination mit wässrigen und alkoholischen Gewebsextrakten schneller Gerinnung erzeugt, als wenn es allein einwirkt; er erklärte diese gerinnungsbeschleunigende Wirkung damit, daß die Gewebssäfte ein im Serum vorhandenes Prothrombin in Thrombin umwandeln. Morawitz[2]) und Fuld[3]) kamen auf Grund ihrer Versuche auch zu der Ansicht, daß die Gewebssäfte auf eine im Serum enthaltene Substanz aktivierenden Einfluß ausüben. Morawitz benannte die letztere, im Hinblick auf die Bezeichnung anderer aktivierender Substanzen (Enterokinose), als Thrombokinase, während sie Fuld Cytozym heißt. Löb[4]) hat neuerdings dagegen Einwände erhoben, daß die Gewebsextrakte nur eine ein Proferment in ein Ferment umwandelnde Bedeutung haben, ohne jedoch zu bestreiten, daß diese Erklärung eine der vorhandenen Möglichkeiten sei; er stellt dagegen die Ansicht auf, daß die Gewebsextrakte direkt das Fibrinogen des Blutplasmas angreifen und in Fibrin umwandeln können.

Die Substanz, welche nach Schmidt, Morawitz und Fuld vom Gewebssaft aus dem inaktiven in den aktiven Zustand über-

1) Zur Blutlehre. 1902.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79. H. 3 u. 4.
3) Centralbl. f. Physiol. 1903. Bd. 17, Nr. 19.
4) Hofmeist. Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 1905. Bd. 6, S. 260.

geführt wird, nennt Morawitz Thrombogen, Fuld und Spiro [1]) Plasmozym.

Morawitz [2]) hat nun weiter festgestellt, daß das Trombogen, außer im Serum, in den Blutplättchen neben Thrombokinase zu finden sei; es unterscheiden sich dadurch die Plättchen von allen bisher untersuchten Zellen, welche nach Morawitz zwar Thrombokinase, aber kein Thrombogen enthalten.

Daß die Plättchen in enger Beziehung zum Gerinnungsvorgang stehen, ist seit ihrer Entdeckung durch Hayem [3]) und Bizzozero [4]) häufig behauptet worden (Bizzozero, Lilienfeld [5]), Hauser [6]), Mosso [7]), Schwalbe [8]) u. a.) und erst jüngst ist Bürker (l. c.) auf Grund von mikroskopischen Untersuchungen wieder dafür eingetreten. Welcher Art aber ihre Beziehungen sind, konnte bis jetzt nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Morawitz hat nun dadurch, daß er die Blutplättchen durch fraktioniertes Zentrifugieren isolierte, zum erstenmale mit diesen selbst Versuche angestellt und den strikten Beweis erbracht, daß die Plättchen tatsächlich, wie bereits ausgeführt, bei der Gerinnung wesentlich beteiligt sind. Durch diese Darstellung isolierter Blutplättchen ist ein neues Moment in die Gerinnungsversuche hineingebracht, dessen weitere Erforschung großes Interesse beansprucht.

Wie wir in vorstehender technischer Einleitung beschrieben, haben auch wir nach Morawitz' Vorgang Blutplättchen in größerer Menge rein dargestellt. Zu unserer Überraschung passierte es uns, daß die Plättchenemulsion nach kurzer Zeit spontan zu einer gelatinösen Masse gerann. Diese Gerinnung trat jedesmal ein, wenn wir die Blutplättchen bei Zimmertemperatur einige Zeit stehen ließen; dagegen konnte dieselbe durch dauernde Eiskühlung leicht verhindert werden. Verrieben wir die geronnenen Massen tüchtig mit einem Glasstab in wenig Wasser, so erwies sich der auf diese Weise erhaltene Extrakt beim Versuch, eine Fibrinogenlösung damit zur Gerinnung zu bringen, immer noch als gut wirksam.

1) Hofmeist. Beiträge. 1904. Bd. 5. S. 171.

2) Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79, S. 215.

3) C. r. soc. biol. 1877 und arch. de physiol. norm. et pathol. 1878. Bd. X. S. 694.

4) Virch. Arch. 1882. Bd. 90, S. 261.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 20.

6) Centralbl. f. Pathol. 1899.

7) Virch. Arch. Bd. 109.

8) Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig 1900.

Zusatz kleiner Mengen Chlorcalciumlösung mit oder ohne Gewebssaft beschleunigte die Plättchengerinnung. Am besten werden die Verhältnisse durch folgende Tabelle illustriert:

Temp. °C	Fluorid-Hunde-Plättchen	1 prozentige $CaCl_2$-Lösung	Zeit	
35	0,4 ccm	0	15 Min.	fest
35	0,4 „	0	10 „	„
20	0,4 „	1 Tropf.	4 „	„
20	0,4 „	1 „	5 „	flockig

Zu diesen Versuchen waren Plättchen verwandt worden, welche aus dem Fluoridplasma des Hundes gewonnen waren; genau so verhielten sich aber auch die aus Oxalatplasma des Pferdeblutes gewonnenen Plättchen, nur daß sie weniger schnell spontan zur Gerinnung kamen und Kalkzusatz nicht deutlich beschleunigend wirkte.

Temp. °C	Oxalat-Pferde-Plättchen	Pferde-lebersaft	10 proz. $CaCl_2$-Lösung	Zeit	
36,5	0,4 ccm	—	1 Tropf.	über Nacht	fest
„	0,4 „	2 Tr.	1 „	4 Min.	„
„	0,4 „	2 „	1 „	3 „	„
„	2 Tropfen	0,4 ccm	1 „	nicht geronnen	

Es bedarf besonderer Erwähnung, daß die Versuche mit Blutplättchen nicht immer, was ihre Spontangerinnung und den Einfluß von Kalk und Gewebssaft darauf anbelangt, zeitlich ganz denselben Verlauf nehmen. Wir haben oben nur die durchsichtigsten Versuche angeführt.

Was die Rolle anlangt, welche den Kalksalzen bei dem Gerinnungsvorgange zukommt, so darf man vielleicht annehmen, daß es sich hier um eine Wirkung der Ca.-Ionen handelt, durch welche, wie man das ja auch bei den Metallionen annimmt, eine Verdichtung colloider Moleküle durch Aneinanderlagerung und Vergrößerung derselben bewirkt werden kann, welche den Übergang des Eiweißes aus dem Sol- in den Gel-Zustand sei es begünstigt oder direkt bedingt und so in unserem Falle die Ausscheidung des Fibrins, d. h. die Gerinnung befördert.

Die nächste Aufgabe war, den Einfluß der offenbar vorhandenen 'echselwirkung zwischen Blutplättchen und Gewebssaft auf eine ibrinogenlösung zu studieren. Ehe wir jedoch dazu übergingen, ellten wir zunächst fest, inwiefern unsere Gewebssäfte die ermentkraft des Serums beeinflussen.[1])

Temp.	Fibrinogen	Nicht aktiv. Pferdeserum 4 Tage alt	10 Tropfen	10 proz. $CaCl_2$	Zeit
35°	5 ccm	10 Tropf.	Pferdelebersaft	1 Tropf.	15 Min.
„	5 „	10 „	Pferdenierensaft	1 „	25 „
„	2 „	10 „	Kalbsthymussaft	3 „	15 „
:immer	2 „	10 „	Pferdenierensaft	1 „	14 „
35°	2 „	10 „	0	3 „	75 „

Ließen wir Gewebssaft und Kalk zusammen, ohne Serum, auf ibrinogen einwirken, so erhielten wir keine oder eine höchst verspätete erinnung. Auch unsere Versuche kamen zu dem Resultat, daß der ewebssaft einen aktivierenden Einfluß auf das Serum isübt, wenn wir auch die dadurch bedingte Gerinnungsbeschleugung nie in dem Grade erhielten, wie sie Morawitz anführt Minuten Gerinnungszeit).

Nachdem wir uns so von der Wirksamkeit unserer Gewebssäfte 'erzeugt hatten, konnten wir zu kombinierter Versuchsandnung übergehen.

a) Hundeplättchen.

'emp.	2 ccm Fibrinogen	Hundeplättchen	3 Tropfen Gewebssaft	10 proz. $CaCl_2$	Zeit	Bemerkungen
37°	Pferd	0,5 ccm	Kalbsthymus	2 Tr.	5 Min.	Vers. angest. am 3. VII. 05
„	„	0,5 „	Pferdeleber	2 „	5 „	
„	Rind	0,5 „	Kalbsthymus	2 „	5 „	
„	„	0,5 „	Pferdeleber	2 „	5 „	
„	Pferd	0,4 „	Kalbsthymus	1 „	15 „	Vers. angest. am 19. V. 05
„	„	0,4 „	Pferdeleber	1 „	20 „	
„	„	0,4 „	Pferdeniere	1 „	20 „	

1) Bei allen derartigen Versuchen haben wir zunächst das Fibrinogen für h und die vereinigten Komponenten des Fermentes für sich einige Minuten 'gewärmt und dann erst zusammengegossen.

Zusatz kleiner Mengen Chlorcalciumlösung mit oder ohne Gewebssaft beschleunigte die Plättchengerinnung. Am besten werden die Verhältnisse durch folgende Tabelle illustriert:

Temp. °C	Fluorid-Hunde-Plättchen	1 prozentige $CaCl_2$-Lösung	Zeit	
35	0,4 ccm	0	15 Min.	fest
35	0,4 „	0	10 „	„
20	0,4 „	1 Tropf.	4 „	„
20	0,4 „	1 „	5 „	flockig

Zu diesen Versuchen waren Plättchen verwandt worden, welche aus dem Fluoridplasma des Hundes gewonnen waren; genau so verhielten sich aber auch die aus Oxalatplasma des Pferdeblutes gewonnenen Plättchen, nur daß sie weniger schnell spontan zur Gerinnung kamen und Kalkzusatz nicht deutlich beschleunigend wirkte.

Temp. °C	Oxalat-Pferde-Plättchen	Pferde-lebersaft	10 proz. $CaCl_2$-Lösung	Zeit	
36,5	0,4 ccm	—	1 Tropf.	über Nacht	fest
„	0,4 „	2 Tr.	1 „	4 Min.	„
„	0,4 „	2 „	1 „	3 „	„
„	2 Tropfen	0,4 ccm	1 „	nicht geronnen	

Es bedarf besonderer Erwähnung, daß die Versuche mit Blutplättchen nicht immer, was ihre Spontangerinnung und den Einfluß von Kalk und Gewebssaft darauf anbelangt, zeitlich ganz denselben Verlauf nehmen. Wir haben oben nur die durchsichtigsten Versuche angeführt.

Was die Rolle anlangt, welche den Kalksalzen bei dem Gerinnungsvorgange zukommt, so darf man vielleicht annehmen, daß es sich hier um eine Wirkung der Ca.-Ionen handelt, durch welche, wie man das ja auch bei den Metallionen annimmt, eine Verdichtung colloider Moleküle durch Aneinanderlagerung und Vergrößerung derselben bewirkt werden kann, welche den Übergang des Eiweißes aus dem Sol- in den Gel-Zustand sei es begünstigt oder direkt bedingt und so in unserem Falle die Ausscheidung des Fibrins, d. h. die Gerinnung befördert.

Die nächste Aufgabe war, den Einfluß der offenbar vorhandenen Wechselwirkung zwischen Blutplättchen und Gewebssaft auf eine Fibrinogenlösung zu studieren. Ehe wir jedoch dazu übergingen, stellten wir zunächst fest, inwiefern unsere Gewebssäfte die Fermentkraft des Serums beeinflussen.[1])

Temp.	Fibrinogen	Nicht aktiv. Pferdeserum 4 Tage alt	10 Tropfen	10 proz. $CaCl_2$	Zeit
35 °	5 ccm	10 Tropf.	Pferdelebersaft	1 Tropf.	15 Min.
"	5 "	10 "	Pferdenierensaft	1 "	25 "
"	2 "	10 "	Kalbsthymussaft	3 "	15 "
Zimmer	2 "	10 "	Pferdenierensaft	1 "	14 "
35 °	2 "	10 "	0	3 "	75 "

Ließen wir Gewebssaft und Kalk zusammen, ohne Serum, auf Fibrinogen einwirken, so erhielten wir keine oder eine höchst verspätete Gerinnung. Auch unsere Versuche kamen zu dem Resultat, daß der Gewebssaft einen aktivierenden Einfluß auf das Serum ausübt, wenn wir auch die dadurch bedingte Gerinnungsbeschleunigung nie in dem Grade erhielten, wie sie Morawitz anführt (2 Minuten Gerinnungszeit).

Nachdem wir uns so von der Wirksamkeit unserer Gewebssäfte überzeugt hatten, konnten wir zu kombinierter Versuchsanordnung übergehen.

a) Hundeplättchen.

Temp.	2 ccm Fibrinogen	Hundeplättchen	3 Tropfen Gewebssaft	10 proz. $CaCl_2$	Zeit	Bemerkungen
37 °	Pferd	0,5 ccm	Kalbsthymus	2 Tr.	5 Min.	Vers. angest. am 3. VII. 05
"	"	0,5 "	Pferdeleber	2 "	5 "	
"	Rind	0,5 "	Kalbsthymus	2 "	5 "	
"	"	0,5 "	Pferdeleber	2 "	5 "	
"	Pferd	0,4 "	Kalbsthymus	1 "	15 "	Vers. angest. am 19. V. 05
"	"	0,4 "	Pferdeleber	1 "	20 "	
"	"	0,4 "	Pferdeniere	1 "	20 "	

1) Bei allen derartigen Versuchen haben wir zunächst das Fibrinogen für sich und die vereinigten Komponenten des Fermentes für sich einige Minuten vorgewärmt und dann erst zusammengegossen.

b) Pferdeplättchen; das Resultat bleibt dasselbe.

Temp.	Pferdefibrinogen	Pferdeplättchen	Thymussaft	10 proz. $CaCl_2$	Zeit	Bemerkungen
37°	2 ccm	0,4 ccm	2 Tropfen	1 Tr.	15 Min.	Vers. angest. am 19. V. 05

c) Die Plättchen dieses Versuches sind einmal aus Oxalat-, das andere Mal aus Fluoridblut vom Pferde dargestellt; wir prüften gleichzeitig ihre Einwirkung auf Rinder- und Pferdefibrinogen.

Temp.	2 ccm Fibrinogen	0,5 ccm Plättchen	3 Tropfen Gewebssaft	10 proz. $CaCl_2$	Zeit	Bemerkungen
37°	Pferd	Fluorid	Kalbsthymus	2 Tr.	90 Min.	Angestellt am 4. VII. 05
=	=	=	Pferdeleber	2 =	60 =	
=	Rind	=	Thymus	2 =	8 =	
=	=	=	Leber	2 =	8 =	
=	Pferd	Oxalat	Thymus	2 =	90 =	
=	=	=	Leber	2 =	26 =	
=	Rind	=	Thymus	2 =	8 =	
=	=	=	Leber	2 =	8 =	

Wir glauben hiermit genügend Versuche angeführt zu haben, um zu beweisen, daß unsere Versuche so ziemlich genau denselben Verlauf nahmen, wie die von Morawitz ausgeführten und daß durch Zusammenwirken von Plättchen, Gewebssaft und Kalk eine Fibrinfermentwirkung erzielt werden kann, welche auf eine Fibrinogenlösung intensiver wirkt, wie normales nicht aktiviertes Serum. Allerdings schwankt die Wirksamkeit in ziemlich weiten Grenzen, indem zeitlich in den einzelnen Versuchen relativ große Differenzen gefunden werden konnten.

Es hat sich als scheinbar gleichwertig herausgestellt, ob die Blutplättchen vom Hund oder Pferd, aus Fluorid- oder Oxalatplasma gewonnen werden und nur dann zeigten sich auffallende Unterschiede, wenn man zu den Versuchen artverschiedenes Material nahm (Rinderfibrinogen—Pferdeplättchen, Pferdefibrinogen—Pferdeplättchen, Versuch c.) Da, wie gesagt, auch sonst erhebliche Differenzen bei den Versuchen sich einstellten, so glauben wir uns vor-

rhand nicht für berechtigt zu halten, bindende Schlüsse aus dieser :zten Beobachtung ziehen zu dürfen.

Besonders auffallend war uns die Erscheinung, daß in einigen ersuchen auch die Plättchen für sich allein ebenso hnell Gerinnung erzeugten, wie wenn sie mit Gewebsft zusammen verwandt werden.

Temp.	Pferdefibrinogen	Hundeplättchen	Hundeleber-saft	10 proz. $CaCl_2$	Zeit	Bemerkungen
35 °	2 ccm	0,4 ccm	4 Tr.	1 Tr.	15 Min.	
„	2 „	0,4 „	—	1 „	15 „	

Noch bemerkenswerter scheint uns das Resultat eines Versuchs, f den wir später noch zurückkommen, zu sein, in welchen wir ättchen verwandten, welche aus hirudinisiertem Pferdeblut darstellt waren und ohne Zugabe von Gewebsextrakt nur mit 5 Tropfen 'proz. $CaCl_2$ lösung 5 ccm Pferdefibrinogen in 5 Minuten zur Gennung brachten.

Es lassen sich diese Beobachtungen nur erklären, wenn man nimmt, daß die Blutplättchen für sich allein schon alle omponenten enthalten, welche ein hochwirksames Fi'inferment ausmachen. Es geht dieser Umstand auch mit cherheit aus der Erfahrung hervor, daß die Plättchen spontan genen. Es handelt sich hierbei nicht etwa um eine Gelatinisierung er um einen Zustand, wie sie z. B. das α-thymonukleïnsaure Naum[1]) in konzentrierten Lösungen bietet, sondern um eine tysche Gerinnung. Es geht dies daraus hervor, daß Hirudinzusatz selbe dauernd zu verhindern vermag, während es auf die vorvähnten Eigenschaften der Nukleïnsäure etc. keinerlei Einfluß aust. Zur vollständigen Erklärung der Spontangerinnung muß man nehmen, daß die Blutplättchen auch gerinnungsfähige bstanz, Fibrinvorstufen, enthalten; es ist dies eine Beachtung, welche mit der Bürkerschen Annahme insofern in Be-

1) Der Gedanke an Nucleïnsäure ist naheliegend, da ja bekanntlich ein Teil Blutplättchen für ausgestoßene Zellkerne weißer und roter Blutkörperchen gesehen wird. Es bedarf hier der Erwähnung, daß es uns gelang, in Bluttchen, die, wie beschrieben, durch Zentrifugieren gewonnen waren, nach Aufluß mit Schwefelsäure durch Fällung nach Krüger und Schittenhelm 'inkörper nachzuweisen.

ziehung steht, als auch er als Bestandteil der Blutplättchen Fibrinogen annimmt. Immerhin ist es klar, daß es sich hier nur um relativ kleine Mengen handeln kann, während die Hauptmenge im Plasma gelöst sein muß (vergl. unsere Versuche mit plättchenfreiem Plasma). Die Möglichkeit, daß den Blutplättchen soviel Plasma trotz des Abspülens anhaften bleibt, daß dieses die Wirkungen vortäuscht, kommt tatsächlich nicht in Betracht, wie schon Morawitz überzeugend betonte. Ich habe dessen Ausführungen nur hinzuzufügen, daß schon die Verdünnung eine derartig große ist, daß auch ein oder zwei Tropfen Plasma, wenn sie tatsächlich haften bleiben würden, und um mehr kann es sich nicht handeln, sicherlich keinerlei Wirkungen mehr entfalten könnten.

Wir müssen also auf Grund dieser Versuche als Bestandteile der Blutplättchen sämtliche Komponenten ansehen, welche zu einer exakten Gerinnung gehören.

Diese Gerinnung kann durch Zusatz von Kalk und vor allem Gewebssaft in beschleunigendem Sinn beeinflußt werden. Die Resultate sind dabei derartig eklatante, wie man sie niemals bei Verwendung von Serum und Aktivierung desselben mit Kalk oder Gewebssaft findet. Es muß also in den Blutplättchen jedenfalls ein Bestandteil sein, der besonders leicht und besonders intensiv zu aktivieren ist und damit kommen auch wir zu der Annahme, daß die Plättchen in reichlicher Menge Thrombogen enthalten.

Gewebssäfte allein oder in Verbindung mit Kalk können niemals ähnlich intensive Wirkungen entfalten, wie Bluttplättchen oder auch nur wie Blutserum. Überhaupt scheint uns der Gehalt der Extrakte an Kinase ein überaus wechselnder zu sein. Dies geht daraus hervor, daß wir bei unseren Versuchen nahezu unwirksame Extrakte trotz Anwendung größter Vorsicht bei ihrer Bereitung erhielten. Ob dabei die mehr oder weniger intensive Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung eine Rolle spielte, lassen wir dahingestellt.

Daß die Gewebssäfte Kinase enthalten, ist nach unseren Versuchen unzweifelhaft. Immerhin ist im Hinblick auf ihre Fähigkeit, manchmal auch allein ohne weitere Zusätze die Gerinnung einer Fibrinogenlösung zu erzeugen, die von Löb hervorgehobene Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß in den Gewebssäften auch eine Substanz enthalten ist, welche direkt das Fibrinogen anzugreifen vermag.

3. Fluoridplasma.

Ehe wir zu unseren Hirudinversuchen übergehen, wollen wir urz einige Versuche mit Fluoridplasma vom Hunde zur Mit-ilung bringen:

ccm Fluoridplasma	+ 2 ccm Wasser			ungeronnen
" "	+ 3	Tropfen 10%. $CaCl_2$		ungeronnen
" "	+ 0	" "	+ 10 Tropf. Lebersaft	ungeronnen
" "	+ 3	" "	+ 10 " "	nach 25 Min. fest
" "	+ 0	" "	+ 10 " Nierenextrakt	ungeronnen
" "	+ 3	" "	+ 10 " "	nach 25 Min. fest
" "	+ 0	" "	+ 10 " Pferdeserum	nach 25 Min. fest
" "	+ 3	" "	+ 10 " Pferdeserum	nach 30 Min. fet.

Die Versuche zeigen also gute Übereinstimmung mit Arthus[1]), Hewlett[2]), Fuld und Spiro[3]) und Morawitz[4]) und wir können uns bei der Eindeutigkeit unserer Resultate der Ansicht der letzteren voll anschließen, daß das Fluoridplasma wohl Thrombogen, aber keine wirksame Thrombokinase enthält. Es macht offenbar das zugegebene Fluornatrium die Abgabe der in den Zellen festgelegten Kinase an das Plasma unmöglich, während es die freie Thrombokinase nicht in ihrer Wirkung beeinträchtigt.

III.

Einfluß des Hirudins auf die Blutgerinnung und die Gerinnungskomponenten.

Über den Einfluß des die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteils vom Blutegel auf die Gerinnungskomponenten haben in jüngster Zeit vor allem Fuld und Spiro (l. c.) und Morawitz (l. c.) Versuche angestellt. Wie bei der Theorie der Blutgerinnung, so stimmen auch betreffs der Wirkung des Blutegelextraktes ihre Resultate gut miteinander überein. Darnach wirkt die gerinnungshemmende Substauz

1) Journ. de Physiol. et Pathol. gen. 1901. p. 387.
2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49.
3) Hofm. Beiträge. 1904. Bd. 5, S. 171.
4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 79, S. 18.

des Blutegels auf den Fermentgenerator des Plasmas (Plasmozym Fulds, Thrombogen Morawitz's), nicht aber auf den der Organextrakte (Cytozym Fulds, Trombokinase Morawitz's). Der Blutegelextrakt enthält demnach ein Antithrombin, keine Antikinase.

Zu den Versuchen ist einmal zu bemerken, daß die drei Autoren stets nur mit Blutegelextraktplasma, welches naturgemäß sehr komplizierte Verhältnisse bietet, und nicht auch mit reiner Fibrinogenlösung unter Verwendung der isolierten Fibrinfermentkomponenten arbeiteten; sodann scheint uns der von ihnen verwandte Blutegelextrakt, da dessen Gehalt an wirksamer Substanz unbekannt ist und zudem mit dem Extrakt unübersehbare Faktoren (Kinase des Blutegels etc.) mit zur Reaktion gelangen könnten, keineswegs eine einwandfreie Lösung der Frage zu ermöglichen.

Nach dem durch Jacobj und unter seiner Leitung durch Franz und Bodong die Isolierung des wirksamen Prinzips vom Blutegel, des Hirudins, durchgeführt worden war, ergab sich daher die Notwendigkeit, unter Verwendung des reinen Präparates die Versuche unter günstigeren Bedingungen zu wiederholen.

Von dem zu unseren Untersuchungen gebrauchten Hirudin hielt, bei der Bewertung auf normales Kaninchenblut, 1 mgr 20 ccm Blut dauernd ungeronnen. Wir stellten uns davon die folgenden drei Stammlösungen her:

Lösung I: 8 mgr Hirudin in 2 ccm physiologischer NaCl-lösung gelöst.

Lösung II: 1 ccm von Lösung I mit physiologischer NaCl-lösung auf 10 ccm verdünnt.

Lösung III: 1 ccm von Lösung II mit physiologischer NaCl-lösung auf 4 ccm verdünnt.

Zum Abmessen wurde, um in der Größe der Tropfen möglichst wenig zu variieren, stets ein und dieselbe Pipette benutzt, von welcher 1 ccm 30 Tropfen ausmachte.

Es enthält also

1 Tropfen	von	Lösung	I	0,13	mgr	Hirudin
1	=	=	II	0,013	=	=
1	=	=	III	0,0033	=	=

Dadurch also, daß wir von unseren Stammlösungen, welche vor jedesmaligem Gebrauch frisch bereitet wurden, tropfenweise zu

ıseren Gerinnungsproben zusetzten, war eine relativ genaue Doerung durchzuführen.

Durch diese quantitative Bestimmung des verwandten Hiruns waren wir in den Stand gesetzt, genau die Grenzwerte festzuellen, bei welchen eine bestimmte Menge Fibrinogens etc. eben ıgeronnen blieb.

Wie sich die Verhältnisse dabei gestalteten, zeigen die folgenen Tabellen:

a) alkaliaktiviertes Serum.[1])

Versuch: 8. II. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Pferdeserum	Hirudin	Zeit
Zimmer	2 ccm	12 Tropf.	—	5 Min.
	2 „	12 „	0,0033	7 „
	2 „	12 „	0,0066	9 „
	2 „	12 „	0,0099	10 „
	2 „	12 „	0,013	15 „
	2 „	12 „	0,026	5½ Stunden
	2 „	12 „	0,039	ungeronnen
	2 „	12 „	0,052	„
	2 „	12 „	0,065	„

b) nicht-aktiviertes Serum.

Versuch 8. II. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Pferdeserum	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	4 Tropf.	—	1½ Stund.
	2 „	4 „	0,013	5¾ „
	2 „	4 „	0,026	15 „
	2 „	4 „	0,039	ungeronnen
	2 „	4 „	0,052	„

1) Ein für allemale bemerken wir, daß 12 Tropfen alkaliaktiviertes Serum Tropfen nicht aktiviertem entsprechen, da bei der Aktivierung bekanntlich ne Verdünnung auf das 3 fache stattfindet.

c) alkaliaktiviertes Serum.
Versuch 26. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Pferdeserum	Hirudin	Zeit
Zimmer	2 ccm	12 Tropf.	—	5 Min.
	2 "	12 "	0,0066	5 "
	2 "	12 "	0,0099	10 "
	2 "	12 "	0,0132	20 "
	2 "	12 "	0,026	20 "
	2 "	12 "	0,039	45 "
	2 "	12 "	0,052	2½ Stunden
	2 "	12 "	0,065	ungeronnen
	2 "	12 "	0,078	"

d) alkaliaktiviertes Serum.
Versuch 26. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Pferdeserum	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	12 Tropf.	—	4 Min.
	2 "	12 "	0,013	5 "
	2 "	12 "	0,026	10 "
	2 "	12 "	0,039	16 "
	2 "	12 "	0,052	40 "
	2 "	12 "	0,065	48 "
	2 "	12 "	0,078	ungeronnen
	2 "	12 "	0.104	"

Aus den angeführten Versuchen, welchen wir noch zahlreiche andere, ganz analog verlaufende anreihen könnten, geht hervor, daß die Menge Hirudins, welche 2 ccm Fibrinogenlösung bei Verwendung von 4 Tropfen Serum flüssig halten kann, eine minimale ist und zwischen 0,039 und 0,078 mgr liegt. Es ist dabei ganz egal, ob man aktiviertes oder nicht aktiviertes Serum nimmt. Die Temperatur scheint insofern einen Einfluß zu haben, als im Brutschrank der Grenzwert stets etwas höher gefunden wurde. Wir haben absichtlich zwei Versuche angeführt, welche zeitlich mehr wie drei Monate auseinander liegen, um zu zeigen, daß die Grenze langsam nach oben hin verschoben wird. Es hat dies seinen Grund darin, daß im Hirudin, welches ohne weitere Kautelen aufgehoben worden war, im Laufe der Zeit Zersetzungsvorgänge statt hatten, welche zu einer veränderten Wirkungsfähigkeit führten.

'achdem wir so die normale Grenze festgelegt hatten, konnten iaran gehen, zu untersuchen, auf welchen Faktor der Blutıung das Hirudin seinen Einfluß ausübt. Denn die gleichmäßig ıfenden Versuche drängten zu der Annahme, daß eine itative Bindung zu der Aufhebung der Gerinnung Anlaß muß.

1. Fibrinogen.

ıunächst war es geboten, den Einfluß des Hirudins auf ?ibrinogen festzustellen.

ei dem ersten Versuch hatte es in der Tat den Anschein, als ıe Bindung des Hirudins an das Fibrinogen statt hätte.

Vir hatten 110 ccm einmal umgefällter Fibrinogenlösung mit Hirudin versetzt und dann noch zweimal, wie gewöhnlich, ällt. Die nunmehr erhaltene Fibrinogenlösung war durch ı nicht zum Gerinnen zu bringen.

[ehrere gleichartig ausgeführte Versuche, bei welchen wir den wert in Rechnung zogen und daher entsprechend weniger in verwandten, aber immer übergenug, um eine Spontanıung zu verhüten, hatten durchweg ein negatives Resultat, inine ganz normal gerinnende Fibrinogenlösung gewonnen wurde. ıar handelte es sich also im ersten Versuche nur um ein meıches Mitreißen von Hirudin, was bei der minimalen Menge, e zur Aufhebung der Gerinnung notwendig ist, nicht aufkann.

inen weiteren Beweis dafür, daß das Hirudin nicht mit Fibrizusammen reagiert, erbrachten wir durch einen Gerinnungsh, bei welchem wir eine konzentrierte Fibrinogenlösung unınt und aufs dreifache mit Wasser verdünnt mit aktiviertem und steigenden Hirudinmengen zusammenbrachten und ›iden trotzdem ganz dieselben Grenzwerte fanden. Dieser d steht in Übereinstimmung mit der Erfahrung, daß die werte bei Verwendung gleicher Serummengen stets dieblieben, obwohl die Fibrinogenlösungen bei den einzelnen ›hen an Konzentration infolge der unberechenbaren und sehr ›lnden Verluste bei der Darstellung stark differierten.

ie Hirudinwirkung hat also nichts mit dem Fibriı zu tun und wir können uns daher den Feststellungen von witz und Fuld nach dieser Richtung anschließen.

2. Serum.

Schon der Umstand, daß das Fibrinogen mit dem Hirudin nicht reagierte, wies per exclusionem auf das Serum hin. Es stellte sich dann bei den weiteren Versuchen auch bald heraus, daß das Hirudin in der Tat auf das Serum einwirkte. Setzten wir nämlich zu den einzelnen Proben größere Mengen Serum zu, so stieg der Grenzwert proportional der zugesetzten Quantität Serum. Wir kamen also zu dem Resultate der früheren Untersucher.

Ehe wir nun zu den Details der Wechselwirkung zwischen Serum und Hirudin übergingen, wobei es sich vor allem um Untersuchungen mit verschiedenen isolierten Bestandteilen des Fibrinfermentes handelte, schien es uns von Interesse zu sein, vergleichende Bestimmungen des Grenzwertes bei Verwendung artverschiedener Sera anzustellen. Dieselben sind in folgenden Tabellen mitgeteilt:

a) aktiv. Pferdeserum bei Zimmertemperatur.

Temperatur	Pferdefibrinogen	Aktiv. Pferdeserum	Hirudin	Zeit
Zimmertemp.	2 ccm	12 Tr.	0	10 Min.
	2 „	12 „	0,013	22 „
	2 „	12 „	0,026	1½ Std.
	2 „	12 „	0,039	9 „
	2 „	12 „	0,052	ungeronnen
	2 „	12 „	0,065	„

b) aktiv. Hundeserum bei Zimmertemperatur.

Temperatur	Pferdefibrinogen	Aktiv. Hundeserum	Hirudin	Zeit
Zimmertemp.	2 ccm	12 Tr.	0	14 Min.
	2 „	12 „	0,013	1½ Stunden
	2 „	12 „	0,026	nach 24 Stunden fast fertig
	2 „	12 „	0,039	ungeronnen
	2 „	12 „	0,052	„

c) aktiv. Menschenserum.

Temperatur	Pferde-fibrinogen	Aktiv. Menschen-serum	Hirudin	Zeit
Zimmertemp.	2 ccm	12 Tr.	0	45 Min.
	2 „	12 „	0,013	ungeronnen
	2 „	12 „	0,026	„

a) Pferdeserum bei Brutschranktemperatur.

Temperatur	Pferde-fibrinogen	Pferdeserum	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	4 Tr.	0	1 Std.
	2 „	4 „	0,013	2½ „
	2 „	4 „	0,026	8½ „
	2 „	4 „	0,039	8½ „
	2 „	4 „	0,052	19 „
	2 „	4 „	0,065	ungeronnen
	2 „	4 „	0,078	„

b) Hundeserum bei Brutschranktemperatur.

Temperatur	Pferde-fibrinogen	Hundeserum	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	4 Tr.	0	3½ Stunden
	2 „	4 „	0,013	8½ „
	2 „	4 „	0,026	19 „
	2 „	4 „	0,039	19 „
	2 „	4 „	0,052	ungeronnen
	2 „	4 „	0,065	„

c) Menschenserum bei Brutschranktemperatur.[1])

Temperatur	Pferde-fibrinogen	Menschen-serum	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	4 Tr.	0	2³/₄ Stunden
	2 „	4 „	0,013	19 „
	2 „	4 „	0,026	ungeronnen
	2 „	4 „	0,039	„

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß in den artverschiedenen Seris die Hirudinwirkung verschieden stark zum Ausdruck kommt, was sich in den differierenden Grenzen deutlich genug ausprägt. Am intensivsten reagierte mit Hirudin das menschliche Serum, welches aus der Armvene eines an Urämie erkrankten Patienten stammte; dasselbe benötigte infolgedessen auch die geringsten Mengen zur Aufhebung der Gerinnung[2]), während das Pferdeserum die größte Menge braucht und das Hundeserum ungefähr in der Mitte zwischen beiden steht.

Interessant ist zudem noch die bei allen drei Seris deutlich hervortretende Tatsache, daß bei erhöhter Temperatur (37°) der Grenzwert sich regelmäßig nach oben verschiebt.

3. Kalkzusatz.

Da Kalkzusatz in den weiteren Versuchen zumeist notwendig war, so bedurfte es noch der Feststellung, ob und inwieweit derselbe einen Einfluß auf die Hirudinwirkung auszuüben vermag. Zu diesem Behufe stellten wir den Grenzwert bei Zusatz größerer Mengen von Chlorcalciumlösung fest. Wie zu erwarten war, ergab sich, daß der Kalkzusatz die Hirudinwirkung in keiner Weise beeinflußt.

1) Bei diesem Versuch wurde zu allen Proben je 1 Tropfen 10proz. $CaCl_2$ zugesetzt.

2) Zweifellos spielen hierbei vor allem quantitative Verschiedenheiten im Fermentgehalt des Blutes eine ursächliche Rolle, wie sie von Schittenhelm und Luther, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. II, bei den verschiedensten Krankheitszuständen gefunden wurden.

4. Blutplättchen und Gewebssäfte.

Schon anderenorts haben wir erwähnt, daß die von uns gefundene Spontangerinnung der Blutplättchenaufschwemmung durch Zusatz von Hirudin aufgehoben werden kann. Es kann dies weiter nicht überraschen, nachdem wir festgestellt haben, daß in den Plättchen sämtliche zur typischen Gerinnung nötigen Bestandteile vorhanden sein müssen.

Diese Beobachtung legte aber die Frage nahe, ob Plättchen, welche aus hirudinisiertem Blut gewonnen wurden, ebenfalls ungeronnen bleiben und also Hirudin in sich aufzunehmen vermögen. In der Tat stellte sich heraus, daß derartige Plättchen genau so wenig spontan gerannen, wie eine Plättchenemulsion, der nachträglich Hirudin zugegeben wird.

Auffallenderweise erzeugten die aus dem Hirudinplasma gewonnenen Plättchen genau in derselben Weise mit Kalk und Gewebssaft zusammen in einer Fibrinogenlösung Gerinnung, wie normale Plättchen. Sodann zeigte sich, daß Zusatz von 1 Tropfen 0,1 proz. Chlorcalciumlösung bereits imstande war, Spontangerinnung von 0,4 ccm Hirudinplättchenemulsion bei 20° herbeizuführen. Beide Beobachtungen legten es nahe, daß es sich in den aus Hirudinblut gewonnenen Plättchen nur um eine minimale Menge von Hirudin handeln kann, welche gerade hinreicht, das wenige, freie, fertige Ferment, welches die Plättchen enthielten, zu neutralisieren; sobald aber durch Aktivieren mit Kalk oder Gewebssaft und Kalk neue Mengen Fermentes in fertigen Zustand übergeführt werden, ist sofort so viel wirksames Ferment da, um das bischen Hirudin bei weitem zu überbieten. Jedenfalls tritt keine Bindung von Hirudin mit in den Plättchen als inaktive Vorstufen enthaltenen Fibrinfermentbestandteilen (Kinase, Thrombogen etc.) ein. Es lassen sich also die an isolierten Plättchen gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres zur Erklärung der Hirudinwirkung heranziehen.

Es ergab sich also die Notwendigkeit, mit den isolierten Komponenten zu arbeiten. Wenn nun die Folgerungen von Fuld, Spiro und Morawitz genau zutreffen, so mußte sich die Wirkung des Thrombogens und der Kinase bei der Grenzwertbestimmung deutlich veranschaulichen lassen. Wir suchten daher den genau festgestellten Grenzwert durch Zugabe dieser Komponenten des Fibrinfermentes zu beeinflussen:

a) Versuch: 23. II. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	10 Tropfen Gewebsaft	10 proz. CaCl₂	Hirudin	Zeit
immer	2 ccm	12 Tr.	Pferdeniere	3 Tr.	—	5 Min.
	2 „	12 „	„	3 „	0,013	nach 1½ Ta
	2 „	12 „	„	3 „	0,026	ungeronnen
immer	2 ccm	12 Tr.	Pferdeleber	2 Tr.	—	8 Min.
	2 „	12 „	„	2 „	0,013	8 „
	2 „	12 „	„	2 „	0,039	ungeronnen

b) Versuch: 23. II. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Nicht aktiviertes Pferde-serum	Pferde-nieren-extrakt	10 proz. CaCl₂	Hirudin	Zeit
immer	2 ccm	4 Tr.	10 Tr.	1 Tr.	—	14 Min.
	2 „	4 „	10 „	1 „	0,013	nach 4½ Stu
	2 „	4 „	10 „	1 „	0,026	ungeronnen

c) Versuch: 19. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	Pferde-leber	10 proz. CaCl₂	Hirudin	Ze
immer	2 ccm	12 Tr.	5 Tr.	2 Tr.	0,0132	2 St
	2 „	12 „	10 „	2 „	0,0132	„
	2 „	12 „	15 „	2 „	0,0132	„

Aus diesen Versuchen geht mit absoluter Sicherheit hervor, daß :i dieser Anordnung Zugabe von Kinase in Form von 'erdeleber- und -Nierenextrakt — denselben negativen Ein-ß hatte auch Thymusextrakt — ohne jede Einwirkung auf :n Grenzwert ist, denselben sogar vielleicht etwas herabsetzt auch die folgenden Versuche). Jedenfalls scheint uns durch die :rsuche die Annahme ausgeschlossen, daß die Hirudinwirkung aur s Fehlen von freier Thrombokinase zurückzuführen sei.

Setzt man zu den Hirudinversuchen an Stelle des Gewebsex-:ktes hochwirksame Blutplättchenaufschwemmung, so dert sich auch in diesem Fall an der Hirudinwirkung nichts esentliches. Zur Illustration der Verhältnisse dienen folgende rsuche [1]), bei welchen wir absichtlich dicht unter dem Grenzwert)lieben sind, um einen eventuellen Ausschlag in der Veränderung Gerinnungszeit möglichst bemerkbar zu gestalten:

a) ohne Zusatz: 19. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	10 proz. $CaCl_2$	Hirudin	Zeit
37°	2 ccm	12 Tr.	—	—	9 Min.
	2 "	12 "	2 Tr.	0,0066	13 "
	2 "	12 "	2 "	0,0099	37 "
	2 "	12 "	2 "	0,0132	60 "

b) mit Kalbsthymusextrakt: 19. V. 05.

'emp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	10 proz. $CaCl_2$	Hirudin	Thymus	Zeit
37°	2 ccm	12 Tr.	2 Tr.	0,0066	2 Tr.	13 Min.
	2 "	12 "	2 "	0,0099	2 "	37 "
	2 "	12 "	2 "	0,0132	2 "	50 "

1) Zu diesem Versuch wurde ein frisches Hirudinpräparat genommen, dessen :nzwert an der oberen Grenze der für unsere Präparate festgestellten und ne angegebenen Werte lag.

c) mit Pferdeleberextrakt: 19. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	10 proz. $CaCl_2$	Hirudin	Leber	Zeit
37°	2 ccm	12 Tr.	2 Tr.	0,0066	2 Tr.	13 Min.
	2 „	12 „	2 „	0,0099	2 „	13 „
	2 „	12 „	2 „	0,0132	2 „	60 „
	2 „	12 „	2 „	0,0132	5 „	nach 10 Stunden
	2 „	12 „	2 „	„	10 „	nach 10 Stunden
	2 „	12 „	2 „	„	15 „	nach 10 Stunden

d) mit Pferdeblutplättchen: 19. V. 05.

Temp.	Pferde-fibrinogen	Aktiviertes Pferde-serum	10 proz $CaCl_2$	Hirudin	Plättchen	Thymus	Zeit
37°	2 ccm	—	1 Tr.	—	0,4 ccm	2 Tr.	15 Min.
	2 „	12 Tr.	2 „	0,0066	0,4 „	—	13 „
	2 „	12 „	2 „	0,0099	0,4 „	—	37 „
	2 „	12 „	2 „	0,0132	0,4 „	—	50 „

Es ergibt sich darnach mit absoluter Sicherheit, daß bei dieser Versuchsanordnung Blutplättchen so wenig wie Gewebssaft der Hirudinwirkung entgegen treten. Es fällt dieser Befund umsomehr auf, als, wie wir früher sahen, in den Plättchen sämtliche zur Gerinnung nötigen Faktoren enthalten sind. Man muß darnach annehmen, daß der mit Hirudin reagierende Körper in den Plättchen nur in ganz geringer Menge vorhanden ist, sodaß er bei dieser Anordnung keine bemerkbare Wirkung ausübt. Es müssen jedoch kleinste Quantitäten davon in den Plättchen vorkommen, dafür spricht die Aufhebung der Spontangerinnung der Plättchen durch Hirudin. Ein anderer Versuch, bei welchem die Plättchenwirkung auf den Grenzwert mit und ohne Gewebssaft zunächst bei Abwesenheit von Kalk und dann bei nachträglicher Zugabe studiert wurde, ergab ebensowenig ein positives Resultat.

5. Hirudinplasma und Gesamtblut.

Nachdem es uns nicht gelungen war, bei Verwendung von Fi-genlösungen dem Wesen der Hirudinwirkung näher zu kommen, chten wir es nun zunächst mit dem Gesamtblut der Ka-hen. Es zeigte sich sofort ein sehr eklatanter Einfluß des ebssaftes (Kalbsthymus, Pferde- und Hundeorganextrakt), indem be geringer Mengen solche Proben, welchen eine Quantität din zugesetzt war, die sie noch tagelang flüssig erhielt, sehr ell zur festen Gerinnung brachten, ein Verhalten, welches ja von anderen Autoren bereits konstatiert wurde.

Wir untersuchten nunmehr die Verhältnisse genauer am Hiru-plasma. Um dasselbe zu gewinnen, stellten wir uns eine ng von 40 mgr Hirudin in physiologischer Kochsalzlösung (5 bis m) her und ließen in diese aus der in die Carotis eines Hundes ebundenen Kanüle 400 ccm Blut zulaufen. Es enthält demnach m Blut ungefähr 0,1 mgr Hirudin. Diese Blutmenge, he, wie eine Probe zeigte, tagelang ungeronnen blieb, wurde t solange stark zentrifugiert, bis wir ein Hirudinplasma erhielten, hes frei von korpuskulären Elementen, vor allem auch frei von chen war und mit Thymol aufbewahrt, absolut ungeronnen . Es folgen die mit diesem Hundehirudinplasma angestellten iche:

Versuchsreihe A. 21. VII. 05.

a) Versuch: Hundelebersaft.

Temp.	Plasma	10 proz. $CaCl_2$	Lebersaft	Zeit
Zimmer	2 ccm	1 Tr.	—	ungeronnen
	2 „	1 „	2 Tr.	20 Min.
	2 „	— 0	2 „	20 „
	2 „	1 Tr.	4 „	4 „
	2 „	— 0	4 „	4 „
	2 „	1 Tr.	6 „	3 „
	2 „	— 0	6 „	3 „
	2 „	1 Tr.	8 „	3 „
	2 „	— 0	8 „	3 „
	2 „	1 Tr.	20 „	3 „
	2 „	— 0	20 „	3 „
	2 „	1 Tr.	30 „	3 „
	2 „	— 0	30 „	3 „
	2 „	1 Tr.	40 „	3 „
	2 „	— 0	40 „	3 „

b) Versuch: Fluorid-Hundeplättchen-Aufschwemmung.
(Plättchen hochwirksam.)

Temp.	Plasma	10 proz. $CaCl_2$	Plättchen	Zeit
Zimmer	2 ccm	1 Tr.	4 Tr.	7 Min.
	2 „	— 0	4 „	7 „
	2 „	1 Tr.	6 „	5 „

c) Versuch. Lebersaft + Plättchenaufschwemmung.

Temp.	Plasma	10 proz. $CaCl_2$	Hunde-leber	Fluorid-Hunde-plättchen	Zeit
Zimmer	2 ccm	1 Tr.	2 Tr.	2 Tr.	7 Min.
	2 „	1 „	4 „	0,1 ccm	2 „
	2 „	1 „	10 „	0,4 „	2 „

Versuchsreihe B. 22. VII. 05.

a) Gewebssäfte (Hundeleber und Kalbsthymus).

Temp.	Plasma	Hunde-leber	Kalbs-thymus	Zeit
Zimmer	2 ccm	1 Tr.		ungeronnen
	2 „	2 „		nach 18 Min. flockige Ausfällung; keine typische Gerinnung
	2 „	3 „		nach 14 Min. fest geronnen
	2 „	4 „		„ 10 „ „ „
	2 „	5 „		„ 10 „ „ „
	2 „	6 „		„ 7 „ „ „
	2 „	10 „		„ 3 „ „ „
	2 „	20 „		„ 2 „ „ „
	2 „	30 „		„ 2 „ „ „
	2 „	—	1 Tr.	ungeronnen
	2 „	—	2 „	nach 3 Stunden flockig; keine typische Gerinnung
	2 „	—	3 „	nach 45 Min. gelatinöse Flocken; nach 3 Stunden fest
	2 „	—	4 „	
	2 „	—	5 „	
	2 „	—	6 „	
	2 „	—	10 „	
	2 „	—	20 „	nach 30 Min. kleine Flocken am Boden; nach 65 Min. fest
	2 „	—	30 „	nach 30 Min. kleine Flocken am Boden; nach 38 „ „

b) Fluorid-Hundeplättchen-Aufschwemmung.

Temp.	Plasma	Plättchen	Zeit
immer	—	0,4 ccm	nach 45 Min. gelatinös geronnen
	2 ccm	1 Tr.	ungeronnen
	2 „	2 „	nach 23 Minuten flockig, nach 48 Minuten fest
	2 „	3 „	„ 23 „ fest
	2 „	4 „	nach 10 Minuten Pfropf, nach 18 Minuten fest
	2 „	5 „	nach 10 Minuten Pfropf, nach 18 Minuten fest
	2 „	6 „	nach 10 Minuten Pfropf, nach 18 Minuten fest
	2 „	12 „	nach 10 Min. fest

c) Lebersaft + Plättchen.

Temp.	Plasma	Lebersaft	Plättchen	Zeit
immer	2 ccm	1 Tr.	1 Tr.	nach 20 Min. flockig; keine feste Gerinnung
	2 „	2 „	2 „	nach 17 Min. fest
	2 „	3 „	3 „	„ 10 „ „
	2 „	4 „	4 „	„ 9 „ „
	2 „	2 „	12 „	„ 10 „ „

Kontrollversuche, in gleicher Weise mit Kalkzusatz angestellt, gaben genau dasselbe Resultat.

Aus den Versuchen ergibt sich zunächst in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Morawitz, Fuld und Spiro, ıß bei Zusatz von Gewebssaft zu Hirudinplasma eine ɜrinnungsfördernde Einwirkung statt hat. Aus unseren ersuchen geht aber ferner hervor, daß genaue quantitative eziebungen bestehen zwischen der Menge des Hirudins nd der Menge der zuzuführenden Kinase.

Setzt man an Stelle des Gewebssaftes Blutplättchen ı, so verläuft die Gerinnungsbeschleunigung ungeıhr in demselben Sinne; nur bedarf es verhältnismäßig viel ·ößerer Mengen Blutplättchenaufschwemmung, um die Hirudinwirkung ı paralysieren und auch dann verläuft die Reaktion langsamer.

Die an Hirudinplasma angestellten Versuche stehen scheinbar direktem Gegensatz zu den Versuchen mit Fibrinogenlösungen, inɜm hier Zufuhr von Gewebssaft und Plättchenaufschwemmung die irudinwirkung aufhebt, während sie dort keinerlei Einfluß ausübt. nsere Resultate führen daher zu dem zwingenden chluß, daß weder der Kinase noch dem Thrombogen als ›lchem eine direkte Einwirkung auf das Hirudin zu-

kommt, daß vielmehr durch sie erst ein im Plasma vorrätiger, bis jetzt nicht bekannter Körper derart beeinflußt wird, daß er den Hirudinüberschuß neutralisieren kann. Diese Substanz findet sich im Blut, Plasma und Serum, aber nicht im Gewebssaft und in den Blutplättchen, wenigstens nicht in nennenswerter Menge.

Die Substanz kann im Serum nur in relativ geringen Quantitäten und in aktivem Zustand vorhanden sein, während eine Reserve in Form einer Vorstufe offenbar darin sich nicht findet. Das scheint uns daraus hervorzugehen, daß Aktivieren des Serums durch die üblichen Methoden offenbar keinen Einfluß auf den Hirudingrenzwert hat. Anders stehen die Verhältnisse im Plasma. Hier gibt es scheinbar eine inaktive Vorstufe neben der freien aktiven, sofort auf Hirudin reagierenden Form. Denn beim Plasma ist es ja möglich, durch Aktivieren mit Gewebssaft und Blutplättchen eine erhebliche Verschiebung des Grenzwertes herbeizuführen. Immerhin bedürfen die sehr komplizierten Verhältnisse noch weiterer Klärung.

Es scheint uns nicht wahrscheinlich, daß der angenommene Körper mit dem Thrombogen identisch ist, wie Fuld, Spiro und Morawitz wollen; denn Zusatz von Blutplättchen beeinflußt keineswegs die Gerinnung des Hirudinplasmas derart, wie es darnach zu erwarten wäre. Vor allem erzielt man durch Blutplättchenzusatz keine intensivere, vielmehr eher eine geringere Wirkung, wie durch Zusatz von Gewebsextrakt. Wir glauben daher, daß das wirksame Prinzip der Blutplättchenaufschwemmung in diesem Fall vornehmlich auf Rechnung der in ihr neben dem Thrombogen enthaltenen Kinase zu setzen ist, welche darnach nicht nur das Thrombogen, sondern auch noch die von uns im Blut und Plasma supponierte, auf Hirudin eingestellte Substanz in den aktiven Zustand überzuführen imstande ist. Über die Eigenschaften dieser Substanz können wir zunächst keine genaueren Angaben machen, als daß sie offenbar quantitativ mit Hirudin in Beziehung tritt.

Die Untersuchungen, welche sich als überaus langwierig und zeitraubend darstellten, wären noch mancher Erweiterung fähig gewesen. Leider mußten wir dieselben jedoch aus äußeren Gründen einstellen.

Zum Schlusse erlauben wir uns noch, Herrn Professor Jacobj unseren besten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit, sein reges Interesse und die Bereitwilligkeit, mit der er uns die Hilfsmittel des Instituts zur Verfügung stellte.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der K. tierärztlichen Hochschule zu München.

Ueber Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago.

Von

J. Brandl.

Im Jahre 1891 hat Kruskal[1]) unter Kobert's Leitung eingehende Untersuchungen über das Sapotoxin von Agrostemma Githago angestellt. Kruskal gewann nach eigener Methode aus den feingepulverten Kornradesamen ein Sapotoxin in Form eines gelblichweißen, amorphen, in Wasser leicht, in starkem Alkohol schwer löslichen Pulvers.

Durch Behandlung mit Salzsäure im zugeschmolzenen Glasrohr bei 140—150° ließ sich dieses Sapotoxin in Zucker und einen aus alkoholischer Lösung bei langsamer Verdunstung „kristallinisch" sich ausscheidenden Körper, das Kornradesapogenin, spalten.

Weiterhin hat dann Kruskal die giftigen Eigenschaften des Ag.-Sapotoxins in der eingehendsten Weise experimentell klargestellt.

Karl Sänger[2]) unterstellte im vorigen Jahre unter Hilgers Leitung die Kornadesamen einer wiederholten chemischen Untersuchung und erhielt nach seiner Methode ein Sapotoxin, welches ein blendend weißes, stark hygroskopisches Pulver darstellte. Die Spaltung dieses Sapotoxins führte Sänger in der Weise aus, daß er die wässerige Sapotoxinlösung mit verdünnter Schwefelsäure am Rückflußkühler kochte. Das erhaltene Sapogenin schied sich aus einer alkoholischen Lösung im luftverdünnten Raume in weißen,

---

1) Arbeiten d. pharmakolog. Institutes zu Dorpat. 1891. Bd. VI. S. 89.

2) Karl Sänger, Beitrag zur chem. Charakteristik der Samen der Kornrade im Hinblick auf die Bedeutung der Kornrade als Bestandteil der Mehlsorten des Handels. Inaug.-Diss. München 1904.

drusenförmigen Kristallen ab. Dem von Sänger erhaltenen Ag.-Sapotoxin sollen giftige Eigenschaften nicht zukommen.

Da mir seit mehreren Jahren größere Mengen von Kornrade zur Verfügung standen, wollte ich die Gelegenheit benützen, das Ag.-Sapotoxin selbst darzustellen und besonders seinem Spaltungsprodukt, dem Ag.-Sapogenin, in chemischer wie pharmakologischer Hinsicht meine Aufmerksamkeit zu schenken.

Chemischer Teil.

(Gemeinsam mit Herrn Dr. E. Mayr.)

Extraktion der Samen von Agrostemma Githago.

Das grobe Pulver der getrockneten Kornradesamen wurde in Portionen von 2500 g in zwei eigens konstruierten weiten Zylindern mit Ablaufvorrichtung der Extraktion bei gewöhnlicher Temperatur unterworfen. Zur Entölung der Samen wurde das Pulver zunächst einige Tage hindurch mit Äther ausgezogen, bis letzterer beim Ablaufen fast keine Gelbfärbung mehr zeigte. Sodann wurden die Zylinder mit Alkohol (70 Vol. Prozent) beschickt, und der Abflußhahn so lange in Abtropfstellung geöffnet gehalten, bis der Äther durch den nachfliessenden Alkohol verdrängt war, und die beginnende Alkoholextraktion sich durch plötzliche trübe Gelbfärbung bemerkbar machte. Mit ca. 5 l Alkohol konnte das Pulver in 2 — 3 Tagen erschöpft werden. Der alkoholische Auszug zeigte eine gelblichgrüne, am Licht mehr bräunlich werdende Färbung und wurde nach dem Filtrieren auf dem Wasserbade zu einem in der Wärme noch dickflüssigen Rückstand eingedampft. Ist das im Radenmehl enthaltene Fett bei der Ätherextraktion nicht vollkommen entfernt worden, so zeigt sich beim Eindampfen des alkoholischen Auszuges auf der Oberfläche eine grünlich-schwarze, fette, häutige Abscheidung, die dann am besten mit einem Löffel weggenommen wird.

Der Rückstand wurde dann noch warm zuerst mit wenig, dann mit mehr absolutem Alkohol angerührt. Anfangs tritt dabei meist Lösung ein, bei weiterer Zugabe von Alkohol und zunehmender Abkühlung entsteht aber eine bald fest und pulverig werdende Abscheidung von Sapotoxin, während die darüber stehende alkoholische Flüssigkeit eine tief dunkelgrüne Färbung annimmt und wesentliche Menge von Sapotoxin nicht mehr enthält.

Die alkoholische Flüssigkeit wird abgegossen, das Sapotoxin nochmals mit absolutem Alkohol in einer Reibschale angerührt, nun-

hr in Pulverform auf einer Nutsche abgesaugt und mit absolutem ιohol nachgewaschen. Wir haben es dann mit einer Mischung ı gleichen Teilen absolutem Alkohol und Äther nochmals in einer ibschale behandelt, wieder abgesaugt, mit Alkohol und Äther und letzt mit reinem Äther nachgewaschen und auf diese Weise ein potoxin erhalten, das rasch zu einem Pulver von weißlichgelber ırbe trocknete und keine hygroskopischen Eigenschaften mehr hatte.

Die Ausbeute aus den 2500 g Radenmehl betrug 123 — 153 g 4,9—6,1 Proz. Wir nennen das Produkt Roh-Sapotoxin, weil es it Bleiacetat meist noch eine Fällung gab und bei der Spaltung t Säuren weniger Sapogenin lieferte als ganz reines Sapotoxin, n dem später noch die Rede sein wird.

Der ätherische Auszug der Kornradesamen (aus 2500 g) hinterß nach dem Verdampfen 138 g = 5,52 Proz. öligen Rückstand. ieser soll später einer genaueren Untersuchung noch unterzogen werden.

Um festzustellen, wie viel Fett und Sapotoxin sich quantitativ ch unserer Methode mit Äther und dann mit 70prozentigem Alkol aus den Radesamen ausziehen lassen, haben wir einen dieszüglichen Versuch gemacht.

Hierbei wurden 200 g Mehl in 6 Portionen im Soxhletschen pparate mit Äther auf dem Wasserbade extrahiert, dann mit 70 ozentigem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur 7 Tage lang beındelt, und weiter noch mit $1^1/_2$ l 70prozentigem Alkohol im olben 8 Tage lang maceriert, letzteres, weil das Mehl in den xhlethülsen sich zu sehr zusammensetzte. Der alkoholische ıszug wurde nach dem Eindampfen auf ein geringes Volumen chmals ausgeäthert und diese Ätherextraktion mit der ersten vereinigt.

So ergab sich aus den Ätherlösungen nach dem Abdampfen und llkommenen Trocknen ein Fettgehalt der Samen von 6,44 Proz., s den alkoholischen Auszügen ein Gehalt an Roh-Sapotoxin von 7 Proz. Dieses war aber von dunklerer Farbe und enthielt mehr ebenprodukte als das zuerst beschriebene Roh-Sapotoxin.

	Saponin	Fett
Lehmann und Mori[1]) fanden	6,56 Proz.	7,09 Proz.
Kruskal[2])	6,17 „	— „
Sänger[3])	— „	8 „

1) Archiv f. Hygiene. Bd. 9. 259.
2) Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat. VI. 114.
3) Dissertation. München. 1904. pag. 40.

Bei der Beschreibung der Darstellung von Roh-Sapotoxin wurde früher erwähnt, daß der alkoholische Auszug der Samen nach dem Eindampfen zunächst mit absolutem Alkohol gewaschen wurde, wodurch schließlich Roh-Sapotoxin in gepulverter Form resultierte. Dieser „Waschalkohol" hinterließ nach dem Eindampfen einen Rückstand, der beim Trocknen im Vakuum sich stark aufblähte und nach 1—2 Tagen zu einem grünlichgelben, hygroskopischen, aromatisch riechenden Pulver verreiben ließ, — es betrug ca. 2 Proz. des angewandten Radenmehls. Sapotoxin enthielt es nicht, was sich aus einem Spaltungsversuch und seiner Ungiftigkeit ergab.

Dagegen liessen sich darin geringe Mengen organischer Salze und ziemlich viel fettige Substanz nachweisen.

Darstellung von reinem Sapotoxin.

Zu den Spaltungen von Agrostemma-Sapotoxin, bei denen bekanntlich Sapogenin und Zucker entstehen, wurde fast durchweg das Roh-Sapotoxin verwendet, weil das dabei entstehende Roh-Sapogenin sich ebenso gut weiterverarbeiten ließ als solches, das aus ganz reinem Sapotoxin entstand. Überdies war die Material- und Zeitersparnis dadurch eine beträchtliche.

Roh-Sapotoxin mit absolutem Alkohol öfters auszukochen und aus der alkoholischen Lösung das Sapotoxin in der Kälte ausfallen zu lassen, halten wir für wenig zweckmäßig, weil man einerseits große Mengen von absolutem Alkohol wegen der Schwerlöslichkeit des Sapotoxins nötig hat, andererseits der in Alkohol unlösliche Rückstand immer noch viel Sapotoxin enthält, und das aus dem absoluten Alkohol ausfallende Sapotoxin trotz seiner fast weißen Farbe doch nicht den Anspruch vollkommener Reinheit machen kann. Wir fanden z. B. bei einem solchen Sapotoxin noch einen Aschenrückstand von 2,98 Proz.

Wendet man zur Reinigung des Roh-Sapotoxins etwas verdünnten Alkohol z. B. von 90—95 Vol. Proz. an, so erhält man eine größere Ausbeute an Sapotoxin als beim absoluten Alkohol, dafür ist es aber auch weniger rein.

War ganz reines Sapotoxin erforderlich, so griffen wir daher zu dem bekannten Reinigungsverfahren[1]) mit Bleiacetat und Bleiessig.

So wurden z. B. 86 g Roh-Sapotoxin in heißem Wasser gelöst mit überschüssiger Bleiacetatlösung versetzt und über Nacht hingestellt,

1) Kobert, Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie 23, 240.

da sich der gebildete graue Bleiniederschlag in heißem Wasser löst. Das Filtrat hiervon wurde mit Bleiessig im Überschuß ausgefällt. Um den nun gelben Niederschlag leichter filtrieren zu können, wurde die Fällung zuerst auf dem Wasserbade angewärmt und nach dem Abkühlen zu Filter gebracht. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wurde sodann der Bleiessigniederschlag mit Wasser angeschlämmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Zur besseren Abscheidung des Bleisulfids wurde nach der Ausfällung desselben ziemlich viel Alkohol zugegeben. Das Filtrat vom Bleisulfid wurde zunächst durch Durchblasen von Luft vom Schwefelwasserstoff befreit und dann eingedampft. Der Trockenrückstand war von braungrüner in gepulvertem Zustande von schmutziggelber Farbe und betrug etwa die Hälfte des angewandten Roh-Sapotoxins.

Nunmehr griffen wir zu dem Reinigungsverfahren mit absolutem Alkohol. Das Sapotoxin wurde wiederholt mit heißem absoluten Alkohol extrahiert und zuletzt noch eine Stunde mit Alkohol unter Rückfluß ausgekocht.

Was aus den alkoholischen Auszügen in der Kälte ausfiel, war unser reines Sapotoxin, es betrug ca. 36 Proz. des aus seiner Bleiverbindung nach Zersetzung mit Schwefelwasserstoff verbliebenen Rückstandes oder ca. 18 Proz. des angewandten Roh-Sapotoxins. Der in absolutem Alkohol nicht in Lösung gegangene Rückstand betrug ca. 21 Proz. resp. 10,5 Proz. und erwies sich als ein hochprozentiges Sapotoxin. Die Mutterlauge des reinen Sapotoxins hinterließ nach dem Verdampfen einen Trockenrückstand von ca. 40 Proz. resp. 20 Proz. Dieser ist für uns von besonderem Interesse, weil er eine größere Löslichkeit in absolutem Alkohol zeigt als reines Sapotoxin und deshalb eine neue Saponinsubstanz enthalten könnte. Diesbezügliche Untersuchungen sind noch im Gange.

Das reine Sapotoxin [1]) war hellgelb in Wasser löslich, gab mit Bleiacetat keine Trübung, mit Bleiessig eine weißgrünliche, mit Barytwasser eine gelbliche Fällung. Es wurde beim Reiben elektrisch, seine Farbe war ein braunstichiges stumpfes Gelb. Konzentrierte Schwefelsäure löst das Sapotoxin mit gelber Farbe, die allmählich purpurrot wird und im Spektrum bei der E-Linie ein Absorptionsband zeigt. Salpetersäure löst es mit gelbroter Farbe. Ammoniak färbt Sapotoxinlösung gelb, Eisenchlorid braunrot. Ammoniakalische Silberlösung wird beim Kochen durch Sapotoxin reduziert, Kalium-

1) Siehe auch Sänger, Dissertation. München. 1904. p. 14 und Kruskal, Arbeiten des Pharmakol. Institutes zu Dorpat. VI. 108.

permanganat in alkalischer kalter Lösung sofort entfärbt; Fehlingsche Lösung zeigt keine Reduktionserscheinung. Beim Verbrennen auf dem Platinblech blähte Sapotoxin sich stark auf, entwickelte ein rußig brennendes Gas und hinterließ so gut wie keinen Rückstand. In 2 proz. Lösung drehte es im Zweidezimeterrohr das polarisierte Licht 0,22° nach rechts.

Zur Analyse wurde es zwei Stunden bei 110° getrocknet und über Nacht im Vakuum aufbewahrt. Beim Abwägen zur Analyse ist Vorsicht am Platze, weil das getrocknete reine Sapotoxin aus der Luft sehr schnell wägbare Mengen von Feuchtigkeit aufnimmt.

Aschenbestimmung.

0,5444 g Substanz hinterließen nach dem Glühen in der Platinschale 0,0009 g Rückstand, entsprechend 0,16 Prozent.

Elementaranalyse.

0,2323 g Substanz gaben 0,4619 g CO_2 und 0,1515 g H_2O entsprechend:

C	54,23	Prozent
H	7,23	=
O	38,54	=

Atomverhältnis: $C_{18,75}$ H_3 O_1.

Zum Vergleich seien die von verschiedenen Autoren bisher veröffentlichten Elementaranalysen von Agrostemma-Sapotoxin erwähnt:

	Natanson [1]	Kruskal [1]	Crawfurd [1]	Christophsohn [1]	Sänger [2]	Mayr
C	49,85	49,98	50,72	54,45	51,82	54,23
H	7,40	7,02	7,44	8,36	7,30	7,23
O	43,75	43,00	42,84	37,19	40,88	38,54

Molekulargewichtsbestimmung nach Raoult.

0,23505 g Substanz gaben in 16,3396 g Wasser eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,0147°, entsprechend einem Molekulargewicht von 1810.

Eine Molekulargewichtsbestimmung des Agrostemma-Sapotoxins durch andere Autoren liegt nicht vor. Dagegen hat v. Schulz[3])

1) Arbeiten des Pharm. Institutes zu Dorpat. VI. 1891. p. 110.

2) Dissertation. München. 1904.

3) Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat. Bd. 14, S. 24 u. 85.

anderen Sapotoxinen auch hohe Molekulargewichte gefunden: ısaponin 5500, Smilacin 2185, Saporubrin 1680, Quillajasapo- 1600.

Spaltung des Agrostemma-Sapotoxins.

Die Spaltungen von Agrostemma-Sapotoxin in Sapogenin und :er wurden, wie schon erwähnt, meist mit Roh-Sapotoxin aus- hrt. Als Säure wurde stets 4 prozent. Schwefelsäure verwendet, sie auch Hoffmann[1]) bei der Spaltung von Quillajasäure ge- chte. Auch haben wir das von ihm angegebene gesättigte Koch- ɔad akzeptiert.

Es wurden immer 15 g Sapotoxin mit 200 ccm 4proz. Schwefel- e ca. drei Stunden im Kochsalzbad erhitzt, wobei stets voll- mene Spaltung erzielt wurde. Das anfangs auftretende lästige iumen der Flüssigkeit konnten wir dadurch fast ganz verhindern, das Sapotoxin zunächst in 100 ccm Wasser gelöst und stark ɜwärmt mit 100 ccm 8proz. Schwefelsäure versetzt wurde. Der ben wurde dann sofort in das vorgewärmte Kochsalzbad gesetzt. Nach erfolgter Spaltung wurde der abgekühlte Kolbeninhalt ein Gewebefilter gebracht, und der äußerst voluminöse braun schwarz gefärbte Niederschlag so lange mit Wasser ausgewaschen, las Filtrat auf Kongopapier nicht mehr reagierte. Sodann wurde Sapogenin, da es hartnäckig Wasser zurückhielt, mehrmals auf gestrichen und zuletzt bei mäßiger Wärme getrocknet. Das kerhaltige Filtrat war von hellbrauner bis dunkelschwarzer Farbe ıach der Reinheit des angewandten Sapotoxins.

Das rohe gepulverte Sapogenin war meist braungrau gefärbt bildete sich aus Roh-Sapotoxin zu 19—21,5 Proz., aus Sapotoxin, aus Alkohol von 90 Vol. Proz. umgelöst war, zu 25,6—25,8 :., aus Sapotoxin, das aus der Bleiverbindung gewonnen war beim nachherigen Auskochen mit absolutem Alkohol als un- cher Rückstand blieb, zu 33,1 Proz., aus ganz reinem Sapotoxin ꞉7,37 Proz.

In der Literatur[2]) ist wohl die Rede, daß Agrostemma-Sapogenin tallisiert erhalten wurde, doch scheint die Menge desselben recht lich gewesen zu sein. Die Mitteilungen über prozentuale Zu- mensetzung und physikalisches Verhalten sind auch recht ver-

1) Berichte 36, 2727.

2) Kruskal, Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat. VI. 113. — ger, Dissertation. München. p. 24.

schiedener Art, sodaß es unser Bestreben war, das Agrostemma-Sapogenin in größeren Mengen kristallisiert zu bekommen, um es genauer definieren zu können.

Nach vielen vergeblichen Versuchen führte schließlich die Beobachtung zum Ziele, daß Essigäther das rohe Sapogenin nur zum größten Teile löst, ein zweites schwarzbraunes Spaltungsprodukt saurer Natur aber ganz und gar ungelöst läßt.

So wurde denn das Roh-Sapogenin in gepulvertem Zustande auf dem Wasserbade mit viel Essigäther extrahiert, die gelbe Lösung vom schwärzlichen Rückstand heiß abgesaugt und abdestilliert. Das zurückbleibende Sapogenin hält Essigäther zurück und ist anfangs gallertartig voluminös, wird aber bald pulverig und hat gelbliche Farbe. Es läßt sich aus dem 5—6 fachen Gewicht absoluten Alkohols leicht kristallisieren und stellt nach einmaliger Kristallisation schon ein fast weißes Produkt dar. Bemerkenswert ist es, daß das aus Essigäther zurückbleibende unkristallisierte Sapogenin sich sehr leicht in absolutem Alkohol löst, wenn man es nach und nach in Alkohol einträgt, nicht aber umgekehrt verfährt. In letzterem Falle ist bedeutend mehr Alkohol zur Lösung erforderlich.

Kristallisiert man Sapogenin zum zweitenmale, um es vollkommen weiß zu erhalten, so nimmt man besser wasserhaltigen Alkohol, da es in reinem Zustande aus absolutem Alkohol schwerer ausfällt.

Sapogenin kristallisiert in meist mikroskopisch feinen Nadeln, die oft büschelförmig angeordnet sind und nach dem Absaugen und Trocknen ihre Kristallstruktur häufig nicht mehr erkennen lassen. Bei sehr langsamer Kristallisation sind die Gebilde schon leicht mit unbewaffnetem Auge zu erkennen, und die Struktur bleibt in solchen Fällen nach dem Trocknen noch sichtbar. Kristallisiert das Sapogenin aus sehr konzentrierter Lösung, so gruppieren sich die Nadeln um einen zentralen Kern, und diese Gruppen sind dann zellenförmig an einander geschlossen.

Einen Schmelzpunkt zeigt das Sapogenin nicht; beim Erhitzen im Kapillarröhrchen beginnt bei ca. 190° eine Gelbfärbung, die bei höherer Temperatur nach und nach in Braunschwarz übergeht, bei ca. 210° zeigt sich ein Sintern und bei 220° tritt unter starker Volumvermehrung eine vollständige Zersetzung ein.

Das Sapogenin ist eine gesättigte Säure, die aus kohlensauren Alkalien CO_2 austreibt, gibt weder mit Soda noch mit fixem Alkali eine Gelbfärbung, bleibt in kalter konzentrierter Schwefelsäure gelöst, zunächst farblos; allmählich wird die Lösung aber gelblich-röt-

ɔh, dann rosa und schwach fluoreszierend, zuletzt kirschrot. Im ɔektroskop beobachtet man dabei zuerst ein breites Absorptionsınd im Grün zwischen D und E und dann erst später ein schmäleres der Nähe von C. Sapogenin in 2proz. Lösung (mit Soda) drehte ı Zweidezimeterrohr das polarisierte Licht 1,6° nach rechts.

Zur Analyse wurde das Sapogenin zwei Stunden bei 110° geocknet und im Vakuum aufbewahrt.

Elementaranalyse.

0,2324 g Substanz gaben 0,5648 g CO_2 und 0,1803 g H_2O, entrechend:

C 66,28 Prozent
H 8,62 =
O 25,1 =

Molekulargewichtsbestimmung nach Raoult.

I. 0,1923 g Substanz gaben in 16,4750 Eisessig eine Gefriernktserniedrigung von 0,0755°, entsprechend einem Molekularwicht von

605.

II. 0,2590 g Substanz gaben in 16,2375 g Eisessig eine Gefriernktserniedrigung von 0,096°, entsprechend einem Molekulargeoht von

648.

Zur Kontrolle dieser Bestimmungen wurde noch eine Molekularwichtsbestimmung nach der Siedemethode im neuesten Beckannschen Dampfstromapparat[1] (Modell 1903) ausgeführt. Als ısungsmittel wurde ganz reiner Kahlbaumscher Methylalkohol rwendet, der noch einer scharfen Fraktion unterworfen wurde. ebraucht wurden nur solche Fraktionen, die innerhalb 0,025° überngen; im Dampfstromapparat wurden vorher auch noch genauestens e Temperaturen bei den in Betracht kommenden verschiedenen ɔlumina festgestellt. Äthylalkohol konnte bei der Bestimmung cht verwendet werden, da das Sapogenin zu schlecht darin in ısung ging.

Die Konstante für 100 g Methylalkohol beträgt 8,8[2]), diejenige r 100 ccm Methylalkohol mußte erst bestimmt werden, was nach

1) Zeitschrift für Physikalische Chemie. Bd. 44, 164.

2) Dr. Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung. 1903. p. 285.

Beckmann[1]) ja leicht möglich war. Da das spezifische Gewicht von Methylalkohol beim Siedepunkt als 0,7498 ermittelt wurde, ergab sich als Konstante für 100 ccm Methylalkohol.

$$\frac{8,8}{0,7498} = 11,74.$$

Molekulargewichtsbestimmung nach der Siedemethode.

0,5256 g Substanz gaben in 10,9 ccm Methylalkohol eine Siedepunktserhöhung von 0,088°, in 13,9 ccm Methylalkohol eine Erhöhung von 0,067°.

Die Molekulargewichte folgen aus den beiden Formeln:

$$\text{I.}\quad M = 100 \,.\, 11,74 \,.\, \frac{0,5256}{10,9 \,.\, 0,088}$$

$$M = 643.$$

$$\text{II.}\quad M = 100 \,.\, 11,74 \,.\, \frac{0,5256}{13,9 \,.\, 0,067}$$

$$M = 662.$$

Aus der Elementaranalyse des Sapogenins, pag. 253:

C 66,28 Prozent
H 8,62 „
O 25,1 „

ergibt sich das Atomverhältnis



$$C_{3,51}\ H_{5,49}\ O_1.$$

Eine Formel $C_{35}H_{54}O_{10}$ für Sapogenin würde einem Molekulargewicht von 634 entsprechen, und diese Größe gut mit den gefundenen Molekulargewichtszahlen übereinstimmen. Berechnen würden sich für $C_{35}H_{54}O_{10}$:

C 66,24 Prozent
H 8,52 „
O 25,24 „

Das von Karl Sänger[2]) analysierte Sapogenin weicht in seiner Zusammensetzung: C 70,27 Proz., H 11,65 Proz., O 18,08 Proz. wesentlich von unserem Sapogenin ab. Die von ihm ausgeführte Molekulargewichtsbestimmung des Sapogenins weist einen Rechnungsfehler auf und macht die aufgestellte Formel $(C_5H_{10}O)^2$ hinfällig.

---

1) Zeitschr. f. Physikal. Chemie. Bd. 40, 150.

2) Dissertation. München. 1904. pag. 24.

as beim Kochen von Sapotoxin mit Säure entstehende zweite Spaltungsprodukt,

.g. 252, die in Essigäther unlösliche schwarzbraune Säure betrug, lls Roh-Sapotoxin zur Spaltung verwendet wurde, 23,2—24,1 Proz. s erhaltenen Roh-Sapogenins. Je reiner das zur Spaltung ge- ıgte Sapotoxin war, desto geringer war auch die Menge dieser 'eiten Säure; so betrug diese bei der Spaltung von reinem .potoxin nur 13,9 Prozent des erhaltenen rohen Sapogenins.

Einer näheren Untersuchung wurde die zweite Spaltungssäure ; jetzt nicht unterzogen.

Die weiteren Produkte der Sapotoxin-Spaltung, die Zucker,

finden sich im Filtrat des Roh-Sapogenins. Das Filtrat wurde nächst mit Baryumkarbonat von Schwefelsäure befreit und nach m Filtrieren eingedampft. Den Rückstand kochten wir mehrmals t absolutem Alkohol aus und erhielten nach dem Verdunsten des- lben einen bräunlichen Sirup, der sich als optisch inaktiv erwies, wässeriger Lösung mit Hefe innerhalb 24 Stunden fast keine ihrung zeigte, die Furfurolreaktion gab und fuchsinschweflige Säure cht färbte. Mit Phenylhydrazin konnten wir aus ihm drei Osazone rstellen, eines vom Smp. 180°, in Gruppen von mikroskopisch nen Nadeln, eines vom Smp. 203° in gelbbräunlichen mikrosko- ıchen Warzen und ein drittes vom Smp. 205°, das in Kristallform, hmelzpunkt und seiner schwachen Linksdrehung des polarisierten chtes — 0,1 in 12 g Eisessig im Eindezimeterrohr 0,63° — dem Glucosazon [1]) gleicht.

Sänger (Dissertation, pag. 21) erhielt auch Glucosazon und gerte aus der Bildung desselben, daß bei der Spaltung von Sapo- :in Traubenzucker entsteht. Damit ist aber keine einwandfreie tscheidung getroffen, da Glucosazon sich auch aus d-Fruktose bildet.

Die Natur der verschiedenen Zucker können wir noch nicht : Sicherheit entscheiden und werden wir deshalb hierüber später ›hmals berichten.

antitativer Spaltungsversuch von reinem Sapotoxin.

8,64 g reines bei 110° getrocknetes Sapotoxin wurden mit 150 ı 4proz. Schwefelsäure 3½ Stunden im gesättigten Kochsalzbad itzt, das Roh-Sapogenin abfiltriert und ausgewaschen, bis keine

1) Berichte 23, 385.

Schwefelsäure mehr im Waschwasser war. Die Ausbeute an Roh-Sapogenin, das von braungelber Farbe war und bei 90—100° getrocknet wurde, betrug 3,2292 g = 37,37 Proz. des angewandten Sapotoxins.

Der Zuckergehalt des Filtrates vom Sapogenin wurde mit Fehlingscher Lösung nach der Soxhletschen Methode bestimmt. Da die Natur der Zucker für uns noch nicht feststeht, hat diese Bestimmung nur einen relativen Wert.

Auf Traubenzucker berechnet, lieferten die 8,64 g Sapotoxin 4,486 g Zucker = 51,92 Proz. des angewandten Sapotoxins.

Christophsohn[1]) fand 63,60 Proz. Zucker, Kruskal[1]) 66,81 Proz., Sänger[2]) 48,66 Proz.

Derivate des Agrostemma-Sapogenins.

Acylierung des Agrostemma-Sapogenins.[3])

Als vorläufige Mitteilung sei erwähnt, daß wir das Sapogenin mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure acyliert haben und als Hauptprodukt einen Körper erhielten, der nach längerer Zeit aus Methylalkohol kristallisierte. Als Nebenprodukt bekamen wir eine wasserlösliche Substanz, die mit Bleiacetat keine Fällung, wohl aber eine solche mit Bleiessig gab, sich also sapotoxinartig verhielt, dabei aber nicht hämolytisch wirkte. Nähere Untersuchungen darüber sind noch im Gange.

Darstellung von Sapogenin-Kalium.

In eine Lösung von 4,2 g Kaliumkarbonat in 180 ccm Wasser wurden 10 g gepulvertes Sapogenin eingetragen und durch schwaches Anwärmen auf dem Wasserbade eine gelbliche, eben noch etwas trübe Lösung erzielt. Hierzu gaben wir dann 900 ccm 90proz. Alkohol, wodurch die Lösung auch ganz klar wurde, und fällten mit 1300 ccm Äther das Kaliumsalz aus. Der weiße voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt und betrug nach dem Trocknen 11,6 g. Durch Umkristallisieren aus ziemlich viel Alkohol von 80 Vol. Proz. erhielten wir das Sapogenin-Kalium in schönen, feinen, weißen Nadeln, die die ganze Flüssigkeit erfüllten. Die Ausbeute betrug 8,3 g.

1) Kruskal, Arbeiten d. Pharmakol. Institutes zu Dorpat. VI, 111 u. 112.
2) Dissertation. München. 1904, p. 20.
3) Siehe auch Sänger, Diss. München. 1904. p. 25.

Das Salz ist klar in Wasser löslich, reagiert auf rotem Lackmuspapier alkalisch, aber nicht auf Curcumapapier. Es gibt sofortige Fällungen von Metallsalzen mit Bleiacetat, Silbernitrat, Baryumchlorid, Quecksilberchlorid, Kupfersulfat, mit Magnesiumsulfat eine solche erst nach kurzer Zeit; mit Chlorcalcium entsteht auch ein Niederschlag, der sich aber wieder auflöst, solange noch überschüssiges Kalisalz vorhanden ist. Sapogenin-Kalium reduziert ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung beim Kochen nicht. Es kristallisiert mit Alkohol oder Wasser; denn lufttrocken verlor es bei 110° 10,92 Proz. resp. 11,28 Proz. seines Gewichts.

Kalium- und Gewichtsverlust-Bestimmung.

0,315 g Substanz wogen nach dem Trocknen bei 110° bis zur Konstanz 0,2806 g.

Abnahme: 10,92 Prozent.

Nach dem Abrauchen mit Schwefelsäure und Glühen hinterblieben 0,0719 g Kaliumsulfat, entsprechend:

K = 10,22 Proz. auf lufttrockene Substanz bezogen;

K = 11,47 Proz. auf Substanz, bei 110° getrocknet, bezogen.

0,250 g Substanz wogen nach dem Trocknen bei 110° bis zur Konstanz 0,2218 g.

Abnahme = 11,28 Prozent.

Das Natriumsalz des Sapogenins

läßt sich ähnlich wie das Kalisalz herstellen und kristallisiert aus Alkohol von 40—50 Vol. Proz. bei starkem Abkühlen auch in feinen Nadeln.

Sapogeninester-Kalisalz.

Sapogenin ließ sich mit Alkoholen direkt nicht verestern; es wurde daher der Versuch gemacht, einen Methylester des Sapogenin aus seinem Kaliumsalz und Methyljodid herzustellen, wobei aber ein Körper resultierte, den wir als Esterkalisalz anzusehen geneigt sind; das restierende Kalium soll darin auch noch durch Methyl ersetzt werden.

2 g kristallisiertes lufttrockenes Sapogenin wurden mit 25 g reinsten Methylalkohols angerieben, mit 10 g Methyljodid versetzt und auf dem Wasserbade unter Rückfluß 1½ Stunden erwärmt. Zunächst trat eine fast vollständige Lösung ein und nach einer halben

Stunde begann eine weiße pulverige Abscheidung. Diese wurde noch warm abfiltriert und mit Methylalkohol gewaschen. Das Filtrat enthielt reichlich Jodkalium, während im Rückstand nur geringe Mengen davon enthalten waren, die sich durch Kristallisation leicht entfernen ließen. Der Rückstand betrug 1,4 g und wurde aus Alkohol von 50 Vol. Proz. umkristallisiert. Das so erhaltene Sapogeninester-Kalisalz ist schneeweiß, in mikroskopisch feinen Stäbchen kristallisiert und jodfrei. Im Vakuum getrocknet behält es seinen Kristallglanz, verliert aber fein gepulvert und bei 110° getrocknet bedeutend an Gewicht. In absolutem Alkohol ist es im Gegensatz zu Sapogenin sehr schwer löslich, leicht löslich in verdünntem Alkohol, in Wasser nahezu unlöslich; es quillt aber, mit wenig Wasser angerieben, zu einer schleimigen Masse auf und gibt auf rotem Lackmuspapier keine alkalische Reaktion. In Wasser fein suspendiert tritt auf Zusatz von Soda oder fixem Alkali keine sofortige Lösung ein. Beim Erhitzen im Kapillarröhrchen ist bis 200° keine Gelbfärbung sichtbar, bei ca. 225° zeigt sich Sintern unter Dunkelfärbung, bei ca. 243° tritt geringe Volumvermehrung und bei ca. 245° vollständige Zersetzung unter schwacher Gasentwicklung ein.

Kalium- und Gewichtsverlustbestimmung.

0,30015 g lufttrockene Substanz wogen nach dem Trocknen bei 107° bis zur Konstanz 0,28155 g.

Abnahme = 6,19 Prozent.

0,28155 g getrocknete Substanz gaben nach dem Veraschen mit Schwefelsäure 0,02325 g Kaliumsulfat, entsprechend

K = 3,69 Proz. auf getrocknete Substanz bezogen.

Anhang.

Über die Sapogenine von Quillajasäure und Quillajasapotoxin.

Da es uns geglückt war, reines kristallisiertes Agrostemma-Sapogenin zu bekommen und es genauer als bisher zu charakterisieren, war es für uns von besonderem Interesse, auch die Sapogenine von Quillajasäure und Quillajasapotoxin in kristallisiertem Zustande darzustellen. Hoffmann[1]) hat vor zwei Jahren das

1) Berichte 36, 2727.

Sapogenin aus Quillajasäure nur in Form mikroskopischer Kugeln in den Händen gehabt.

Die Quillajarinde wurde im Wesentlichen nach der von Kobert[1]) und Pachorukow[2]) angegebenen Methode verarbeitet. Nur haben wir die Rinde zuerst mit Äther und dann mit absolutem Alkohol extrahiert, um Fett und Farbstoff zu entfernen. Darauf wurde mit 70proz. Alkohol in der Kälte ausgezogen und dann mit kaltem Wasser. Der alkoholische Auszug wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und diese Lösung ebenso wie auch die rein wässerige Extraktion mit Bleiacetat und dann mit Bleiessig nach Kobert ausgefällt. Die Fällung mit Bleiessig war bei dem Teil, der aus dem alkoholischen Auszug herrührte, bedeutend reichlicher als bei dem nur mit Wasser erzielten Extrakt. Die weitere Darstellung von Quillajasäure und Quillajasapotoxin wurde dann ganz nach den Kobertschen Angaben ausgeführt. Aus 1200 g Rinde erhielten wir 12 g Quillajasäure und 25 g Quillajasapotoxin, beide in keinem ganz reinen Zustande, doch zur Spaltung wohl verwendbar.

Sapogenin aus Quillajasäure.

12 g Quillajasäure wurden mit 200 g 4proz. Schwefelsäure $2^1/_2$ Stunden unter andauerndem Schäumen im gesättigten Kochsalzbad erhitzt, wobei die Flüssigkeit sich stark rot färbte. Der zimmtrote, voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, bis die Schwefelsäure vollständig daraus entfernt war, auf Ton gestrichen und zuletzt bei mäßiger Wärme getrocknet. Die Menge des rohen Spaltungsproduktes betrug 3,6 g = 30 Proz. der angewandten Quillajasäure.

Genau wie beim Agrostemma-Sapogenin ließ sich durch die Reinigungsmethode mit Essigäther auch hier ein zweiter Spaltungskörper isolieren. Das rohe Spaltungsprodukt von Quillajasäure wurde mit ca. $^1/_2$ l Essigäther auf dem Wasserbade extrahiert und filtriert; der unlösliche Rückstand betrug 0,25 g = 6,7 Proz. und war von schokoladebrauner Farbe. Die Essigätherlösung wurde nicht sofort ganz abdestilliert, sondern zu zwei verschiedenen Konzentrationen.

Aus der ersten schied sich nach dem Erkalten 1,5 g Substanz

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie 23, 240.
2) Arbeiten d. Pharmakolog. Institutes z. Dorpat I. 5.

von bräunlichgelber Farbe ab, die sich beim Rühren mit dem Glasstab harzig anfühlte.

Das Filtrat von den 1,5 g wurde weiter konzentriert und gab eine etwas dunklere Abscheidung von 0,9 g.

Die Mutterlauge davon hinterließ einen nicht kristallisierbaren harzigen Trockenrückstand.

1,5 g Substanz gab nach Auflösung in wenig absolutem Alkohol nach einigen Wochen eine fast weiße Kristallisation von 0,65 g, 0,9 g Substanz auf dieselbe Weise eine mehr rötlichweiße Kristallisation von 0,35 g.

Aus den Mutterlaugen wurde noch auf die Weise eine weitere Kristallisation erzielt, daß sie mit Äther versetzt und von der dunklen Fällung abfiltriert wurden; das ätherische Filtrat hinterließ dann einen gelblichbraunen Rückstand, der in absolutem Alkohol gelöst, nochmals 0,25 g einer rötlichweißen Kristallisation ergab.

Im ganzen wurden also aus 3,6 g Roh-Sapogenin 1,25 g kristallisiertes Sapogenin erhalten, das durch nochmalige Kristallisation aus absolutem Alkohol vollkommen weiß in mikroskopisch feinen Nadeln dargestellt werden konnte. Es ist eine gesättigte Säure, färbt sich beim Erhitzen im Kapillarröhrchen bei ca. 180° gelb, bei steigender Temperatur allmählich dunkler, bei ca. 202° tritt ein Aufblähen ohne sichtbare Gasentwicklung ein. Beim Erhitzen auf dem Platinblech entwickelt es ein rußig brennendes Gas. Zur Analyse wurde es zwei Stunden bei 100° getrocknet.

Elementaranalyse.

0,1806 g Substanz gaben 0,4293 g CO_2 und 0,1408 g H_2O, entsprechend:

C 64,83 Prozent
H 8,66 „
O 26,51 „

Atomverhältnis $C_{3,25}$ $H_{5,21}$ O_1.
Berechnet für C_{33} H_{52} O_{10} = 608:

C = 65,13 Prozent
H = 8,55 „
O = 26,32 „

Die von Hoffmann[1]) ausgeführten neun Analysen des Sapogenins ergaben im Durchschnitt:

1) Berichte 36, 2728.

C 65,91 Prozent
H 8,27 „
O 25,82 „

Atomverhältnis: $C_{3,41}$ $H_{5,14}$ O_1.

Die Molekulargewichtsbestimmung

urde nach der Siedemethode in Äthylalkohol, der innerhalb 0,015° aktionierte, im Dampfstromapparat von Lehner [1]) ausgeführt.

0,2930 g Substanz brachten in 19,3433 g Äthylalkohol eine iedepunktserhöhung von 0,031° hervor.

K für Äthylalkohol 11,5.

Das Molekulargewicht ergibt sich aus der Formel:

$$M = 100 . 11,5 . \frac{0,293}{19,3433 . 0,031}$$

$$M = 561.$$

Eine Molekulargewichtsbestimmung hat Hoffmann von seinem apogenin aus Quillajasäure nicht ausgeführt.

Sapogenin aus Quillajasapotoxin.

Obwohl Hoffmann sich die Spaltung des Quillajasapotoxins orbehalten wollte, hielten wir uns in Anbetracht unseres besseren Ergebnisses bezüglich der Reindarstellung von Quillajasäuresapogenin für berechtigt, auch das Sapogenin aus Quillajasapotoxin in len Kreis unserer Studien zu ziehen.

25 g Quillajasapotoxin wurden, wie bei der Spaltung von Quillajasäure angegeben ist, mit 400 ccm 4 proz. Schwefelsäure gespalten. Das rohe Sapogenin betrug 5,65 g = 22,6 Proz. des angewandten Sapotoxins.

Durch Auflösen desselben in ca. 300 ccm heißen Essigäthers hinterblieb 0,5 g Rückstand = 8,7 Proz. als zweites Spaltungsprodukt. Die Essigätherlösung wurde beinahe ganz abdestilliert und nach dem Abkühlen ein bräunlichgelber Niederschlag von 3,2 g isoliert. Die Mutterlauge davon hinterließ nach dem Verdampfen noch 2 g Trockensubstanz, die aber nicht mehr kristallisiert werden konnte.

1) Berichte 36, 1105.

Die 3,2 g Substanz wurden in ca. 6 ccm absolutem Alkohol gelöst und gaben so nach ca. fünf Wochen eine fast weiße Kristallisation von 1,6 g. Durch nochmalige Kristallisation aus absolutem Alkohol wurde auch dieses Sapogenin rein weiß und in den gleichen feinen Nadeln wie das Sapogenin aus Quillajasäure erhalten, mit dem es auch beim Erhitzen im Kapillarröhrchen und beim Verbrennen auf dem Platinblech übereinstimmt.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

Elementaranalyse.

0,2022 g Substanz gaben 0,4818 g CO_2 und 0,1571 g H_2O, entsprechend:

C 64,98 Prozent
H 8,60 „
O 26,42 „

Atomverhältnis: $C_{3,27}\ H_{5,21}\ O_1$.

Berechnet für $C_{33}\ H_{52}\ O_{10} = 608$:

C = 65,13 Prozent
H = 8,55 „
O = 26,32 „

Die Molekulargewichtsbestimmung

wurde in Äthylalkohol wie die vom Sapogenin aus Quillajasäure nach der Siedemethode ausgeführt.

0,29975 g Substanz brachten in 18,2091 g Äthylalkohol eine Siedepunktserhöhung von 0,032° hervor.

K für Äthylalkohol 11,5.

Das Molekulargewicht ergibt sich aus der Formel:

$$M = 100 \,.\, 11,5 \,.\, \frac{0,29975}{18,2091 \,.\, 0,032}$$

$$M = 591.$$

Aus den Elementaranalysen, den Molekulargewichtsbestimmungen und dem physikalischen Verhalten der beiden Sapogenine von Quillajasäure und Quillajasapotoxin folgt, daß sie identisch und dem Agrostemma-Sapogenin nahe verwandt sind.

Pharmakologischer Teil.

(Gemeinsam mit Herrn A. Vierling.)

Agrostemma-Sapotoxin.

Das von uns dargestellte Ag.-Sapotoxin weicht, wie im vorigen bschnitte gezeigt wurde, in seiner elementaren Zusammensetzung :trächtlich von dem Kruskalschen Präparate ab. Bei der Prüng seiner Giftigkeit ergibt sich aber, wie nachfolgende Versuche :igen, große Übereinstimmung.

Wirkung auf Blut.

Wir benutzten defibriniertes und filtriertes Blut oder durch Zenifugieren vom Serum befreite Blutkörperchen. Das Blut wurde mit ɜr 100fachen Menge physiologischer (0,9 proz.) Kochsalzlösung ɜrdünnt, das von den Blutkörperchen getrennte Serum durch phyologische Kochsalzlösung ersetzt und von letzterem Gemisch eine erdünnung mit Kochsalzlösung in gleichem Verhältnis wie beim lut hergestellt. Die Reaktion verlief stets in 25 ccm Flüssigkeit.

Versuch 1. Meerschweinchenblut. T. 17°.

Ag.-Sapotoxin (mg)	Vollständige Lösung	Verdünnungsgrad
5	sofort	1:5000
2,5	2 Min.	1:10000
0,5	8 "	1:50000

Versuch 2. Rinderblut. T. 15°.

Sapotoxin mg	Teilweise Lösung	Vollständige Lösung	Verdünnungsgrad
5		sofort	1:5000
2,5	4 Min.	20 Min.	1:10000
1	60 "	120 "	1:25000
0,5	12 Stund.		1:50000

Versuch 3. Blutkörperchen (Rind). T. 15°.

Sapotoxin mg	Teilweise Lösung	Vollständige Lösung	Verdünnungsgrad
1	40 Min.	60 Min.	1:25000
0,5		12 Stund.	1:50000

Das Ag.-Sapotoxin bewirkt demnach noch in sehr großer Verdünnung in kurzer Zeit Hämolyse. Besonders empfindlich dagegen scheint Meerschweinchenblut zu sein. Während Rinderblut von dem Gifte in einer Verdünnung von 1 : 25000 erst nach zwei Stunden vollständig gelöst, in einer Verdünnung von 1 : 50000 erst nach 12 Stunden teilweise Veränderung zeigt, werden die vom Serum befreiten roten Blutkörperchen im ersteren Falle bereits nach 60 Minuten, im letzteren nach 12 Stunden vollständig gelöst.

Über das Lackfarbenwerden des Blutes hat H. Köppe[1]) mit verschiedenen Stoffen, von denen bekannt ist, daß sie hämolytisch wirken, Versuche angestellt und gefunden, daß Hämolyse bewirkt wird 1) durch destilliertes Wasser, 2) durch Wärme, 3) durch Wasserstoffionen, 4) durch Hydroxylionen, 5) durch eine Reihe von Stoffen, welche Fette lösen. Köppe stellte sodann die drei Hypothesen auf:

„I. Die roten Blutscheiben sind von einer halbdurchlässigen Wand umgeben.

II. Die halbdurchlässige Wand der roten Blutscheiben besteht aus einem fettähnlichen Stoffe oder enthält einen solchen Stoff als wesentlichen Bestandteil (Lecithin — Cholesterin?)

III. Zerstörung der halbdurchlässigen Wand macht die roten Blutscheiben lackfarben."

Gegen diese Hypothesen erhebt Gryns[2]) Widerspruch.

Vorher hat Ransom[3]) gefunden, daß die Empfindlichkeit der gewaschenen roten Blutkörperchen gegen Saponin (Merck) bedeutend erhöht ist — Saponin gab noch in einer Verdünnung von 1 : 200 000 bei vom Serum befreiten Erythrocyten die charakteristische Reaktion, im Vollblut dagegen bei einer Verdünnung des Saponins auf 1 : 40 000 nicht mehr. Es gelang ihm, sowohl in den Blutkörperchen als auch im Serum einen in Äther löslichen Körper aufzufinden, der die Eigenschaft besitzt, das Saponin zu binden. In beiden Fällen ergab die Untersuchung des Ätherextrakts hauptsächlich Cholesterin.

Ransom stellte sich dann Emulsionen von Saponin mit Cholesterin her und prüfte sie am Hundeblut, durch subkutane Injektion bei Fröschen und intravenöse Injektion an Meerschweinchen. In

1) Archiv f. d. gesammte Physiologie. Bd. 99, S. 33; Bd. 103, 1904, S. 140; Bd. 107, 1905. S. 183.

2) Archiv f. d. gesamte Physiologie. Bd. 109. 1905. S. 289.

3) Deutsche med. Wochenschrift. 1901. S. 194.

en Fällen war Saponin wirkungslos. Auf Grund dieser Ergebnisse m er zu dem Schlusse, daß das Sapotoxin für die roten Blutrperchen giftig sei, indem es einen wesentlichen Teil ihrer Struktur das Cholesterin — angreift.

Kobert[1]) stellte Verbindungen von Sapotoxin mit Lecithin und it Cholesterin her und fand bei der Prüfung dieser Substanzen auf ut, daß der Lecithinverbindung eine Wirkung zukomme, der Chosterinverbindung dagegen nicht. Kobert rechnet auf Grund seiner fahrungen die Saponinsubstanzen zu jenen Stoffen, welche Fette ziehungsweise Lecithin lösen.

Olinto Pascucci[2]) hat, gestützt auf die Untersuchungen von ooldridge quantitativ festgesetzt, daß fast ein Drittel der Trockenbstanz des Blutscheibenstromas vor allem aus Lecithin und Choterin besteht. Ausgehend von der Erwägung, daß möglicherweise e hämolytische Wirkung gewißer Stoffe durch chemische Veränderng, Auflösung oder Anätzung der Blutscheibenmembranen zustande mmen könnte, stellte er Versuche mit Dialysatoren an, deren embranen aus Seidenstoff bestanden, der mit Cholesterin oder ecithin-Cholesteringemenge in passender Weise imprägniert war. s Farbstoffe dienten Hämoglobin oder Cochenille.

Von Alkohol, Äther, Benzol, Xylol und Chloroform wurden die embranen mehr oder weniger rasch angegriffen; Ammoniak, kohlenures Ammoniak, kohlensaures Natron machten die Lecithinmemanen durchlässig, nicht aber die Cholesterinmembranen.

War dieses Ergebnis für die genannten Körper zu erwarten, so ußte es umsomehr auffallen, daß auch Stoffe wie Saponin, Solanin s. in gleicher Weise die Membranen durchlässig machten. Nachm nachgewiesen ist, daß Cholesterin und Cerebrin imstande sind, e hämolytische Wirkung verschiedener Stoffe abzuschwächen, so gt die Annahme nahe, daß ähnliche Vorgänge auch bei der Hämose sich abwickeln.

W. Hausmann[3]) studierte die Entgiftung des Saponins a) durch olesterin $C_{27}H_{43}OH$, einem einwertigen Alkohol mit einer Doppelndung, b) durch Cholesterinderivate, in denen teils die Hydroxyluppe substituiert, teils die Doppelbindung aufgehoben ist, c) durch ytosterin, und kam zu folgenden Resultaten:

1) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. 1904.
2) Beiträge zur chem. Phsiologie u. Path. 1905. Bd. VI, S. 543 u. S. 552.
3) Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 1905. Bd. VI, S. 567.

„1. Durch Besetzung der Hydroxylgruppe wird die entgiftende Wirkung des Cholesterins auf Saponin aufgehoben.

2. Die Aufhebung der doppelten Bindung des Cholesterins durch Chlor oder Wasserstoff schwächt die entgiftende Wirkung, ohne sie aufzuheben.

3. Phytosterine verschiedener Herkunft schützen ebenfalls gegen Saponin."

Im Anschlusse an diese interessanten Tatsachen haben wir auch hinsichtlich der Entgiftung des Ag.-Sapotoxins mit Cholesterin Versuche angestellt. Das von uns aus Gallensteinen hergestellte Cholesterin wurde nach Ransoms Angabe in Äther gelöst, in einprozentige Sapotoxinlösung gebracht und nach dem Verjagen des Äthers die erhaltene Emulsion auf ihre Wirksamkeit auf Blut geprüft. Es hat sich gezeigt, daß das so behandelte Ag.-Sapotoxin selbst in einer Menge von 0,01 g keine Hämolyse mehr zustande brachte. Sodann wurden auch Ag.-Sapotoxin und Cholesterin in alkoholischer Lösung gekocht, zur Trockne gebracht, der Rückstand nach dem Ausziehen mit Äther mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Die schwach opalisierende Lösung zeigte ähnliches Verhalten wie die von Kobert gewonnene Sapotoxin-Cholesterinverbindung. Schwefelsäure bewirkte einen milchigen Niederschlag, der sich in Natronlauge wieder löste. Die von E. Hirschsohn[1]) angegebene Cholesterinreaktion fiel positiv aus.

Daß das Ag.-Sapotoxin durch die genannte Behandlung eine bedeutende Abschwächung erfahren hatte, zeigte sich besonders in seinem Verhalten zum Blut, indem nur mehr in einer Verdünnung von 1 : 2500 nach 16 Stunden teilweise Lösung erfolgte. Wie später gezeigt wird, tötet das Ag.-Sapotoxin subkutan in Mengen von 25 mg p. kg Meerschweinchen sicher. Bei Anwendung von Cholesterin-Sapotoxin hingegen blieben die Tiere nach Injektion der doppelten und auch der dreifachen Menge am Leben.

Möglicherweise ist das Ag.-Sapotoxin auch in den Kornradesamen schon in einer ähnlichen Verbindung enthalten, wenigstens wurde von Sänger (l. c.) im fetten Öle der Kornradesamen Phytosterin nachgewiesen.

Versuche an Fröschen.

Bringt man einem Frosche Ag.-Sapotoxin in einer Menge von 15—25 mg in den Rückenlymphsack, so zeigt das Tier heftige

1) Pharmaceut. Centralhalle. Jahrg. 43. 1902. S. 357.

Schmerzensäußerungen, bleibt aber nach einigen Minuten ruhig sitzen. Willkürliche Bewegungen erfolgen selten. Nach 20 — 40 Minuten erträgt der Frosch die Rückenlage, welche er selbst auf stärkeren mechanischen Reiz beibehält — es folgen nur mehr reflektorische Bewegungen. Die Respiration, anfänglich sehr beschleunigt, wird um diese Zeit sehr oberflächlich, aussetzend, kehrt auf mechanischen Reiz auf kürzere Zeit wieder.

Nach etwa 1½ — 3 Stunden können Reflexbewegungen nicht mehr ausgelöst werden. Die Lähmung erstreckt sich auch auf die Extremität, deren Hauptarterie unterbunden ist.

Die Herzpulsationen sind nach dem Respirationsstillstand sehr verlangsamt und abgeschwächt. Auf eine sehr lange Diastole folgt eine nicht vollkommene Systole, die Vorhöfe füllen sich nur allmählich. Völliger Herzstillstand in der Diastole tritt erst einige Zeit nach dem Erlöschen der Reflexe ein. Muskeln und Nervenstämme sind noch längere Zeit nach der Injektion erregbar.

Die genannten Erscheinungen erfolgten oft unabhängig von der Gabengröße bald in kürzeren, bald in längeren Zwischenräumen. Nach Einverleibung größerer Mengen (über 25 mg) treten die gleichen Erscheinungen nur rascher ein. Motorische Reizerscheinungen, Krämpfe, konnten auch dann nicht wahrgenommen werden, wenn ganz geringe Mengen in Anwendung kamen. Nach Applikation von 10 mg Ag.-Sapotoxin gingen Tiere am dritten Tage unter den gleichen Erscheinungen zugrunde oder aber, was meistens der Fall war, sie erholten sich vom zweiten Tage an wieder. In letzteren Fällen bildete sich an der Injektionsstelle ein nekrotischer Herd aus.

Versuch 4. Frosch.

Arter. ischiadic. sinistr. am Oberschenkel unterbunden.

10h 30′ in den Rückenlymphsack 25 mg Sapotoxin in einprozentiger wässeriger Lösung; Schmerzensäußerung einige Minuten.
10h 45′ sitzt ruhig; Respiration angestrengt, unregelmäßig.
10h 50′ erträgt die Rückenlage, verändert sie auch auf Kneipen nicht; Respiration sehr oberflächlich.
10h 55′ reagiert nur an den Vorderextremitäten auf Kneipen.
11h 30′ Respiration steht still; Herztätigkeit schwach, verlangsamt.
12h 55′ keine Reaktion auf mechanischen Reiz hin, Herzpulsationen sehr schwach.
1h 25′ Herz schlägt nur mehr auf mechanische Reize.
1h 40′ Herz in Diastole still; nicht mehr erregbar.

Farad-Reizung	Linkes Bein Nerv		Muskel	Rechtes Bein Nerv		Muskel
3 h 45′	34	R. A.	28	34	R. A.	23
7 h 15′	17	= =	15	17	= =	13

Versuch 5. Frosch.

9h in den Rückenlymphsack 15 mg Sapotoxin in einprozentiger wässeriger Lösung.
9h 15′ Respiration sehr beschleunigt, unregelmäßig.
9h 25′ erträgt die Rückenlage, auf Kneipen sucht sich das Tier zu wenden.
9h 35′ Respiration sehr unregelmäßig.
9h 40′ verändert die Rückenlage auf Reiz nicht mehr; Respiration sehr verlangsamt (15), aussetzend.
9h 55′ Respiration steht still, setzt auf Reiz wieder ein; Herztätigkeit verlangsamt.
10h 10′ Respiration vollkommen still, Herzkontraktion schwächer, die Vorhöfe füllen sich allmählich.
10h 30′ Reflexe verschwunden.
10h 40′ Herztätigkeit äußerst schwach.
11h 30′ Herz steht still, noch erregbar.
11h 40′ Herz nicht mehr erregbar.

Versuch am Reflexfrosch.

Es ist für die Saponinsubstanzen bekannt[1]), daß sie nach subkutaner Applikation Anaesthesie und motorische Lähmung bewirken infolge direkter lokaler Abtötung der peripheren sensiblen und motorischen Nerven sowie auch der Muskeln. Die gleichen Eigenschaften ermittelte Perles[2]) für das Solanin. Um zu erfahren, in welcher Menge unser Sapotoxin eine derartige Wirkung zustande bringt, wurden die nachfolgenden Versuche angestellt.

Versuchsanordnung nach Türk-Setschenow[3])

Versuch 6.

Die Zuckung erfolgt an beiden Hinterbeinen nach 2 Metronomschlägen (100 in der Minute). Injektion von 2 mg Sapotoxin in einprozentiger Lösung unter die Haut des linken Wadenmuskels.

	Linkes Bein.	Rechtes Bein
4h	nach 3 Schlägen	nach 2 Schlägen
4h 5′	= 50 =	= 2 =
4h 10′	= 200 = nicht	= 2 =

Induktionsströme bewirken keine Zuckung.

1) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen 1904.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakolog. 26. S. 88.
3) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. S. 191.

Versuch 7.

Die Zuckung erfolgt an beiden Hinterbeinen nach 3 Metronomschlägen. Injektion von 1 mg Sapotoxin unter die Haut des linken Wadenmuskels.

	Linkes Bein.	Rechtes Bein.
4h 20′	nach 2 Schlägen	nach 3 Schlägen
4h 25′	„ 4 „	„ 3 „
4h 30′	„ 32 „	„ 3 „
4h 35′	„ 150 „ nicht	„ 3 „
5h	Induktionsströme bewirken keine Reaktion.	

Nach den Versuchsergebnissen ruft das Ag.-Sapotoxin schon in ganz minimalen Mengen in sehr kurzer Zeit lokale Anaesthesie und Störung der Motilität hervor.

Wirkung auf den Muskel.

Läßt man auf den Musc. sartorius eines Frosches eine Ag.-Sapotoxin-Kochsalzlösung einwirken, so zuckt der Muskel kurze Zeit, verändert bald darauf seine Farbe und zeigt deutliche Trübung. Die Erregbarkeit nimmt ziemlich schnell ab; sie ist bei einer 0,5 prozentigen Giftlösung schon nach 5 Minuten, bei einer 0,25 prozentigen nach 20 Minuten, bei einer 0,1 prozentigen nach 40 Minuten aufgehoben.

Versuche an motorischen Nerven.

Bringt man den Nerv. ischiadicus in eine Sapotoxinkochsalzlösung und den damit verbundenen Musc. gastrocnemius in physiologische Kochsalzlösung, so folgen je nach Konzentration der Giftlösung länger oder kürzer dauernde Bewegungen der Zehen. Auf dieses Stadium der Erregung folgt die gegen das Muskelende allmählich fortschreitende Lähmung. Bei Anwendung einer einprozentigen Giftlösung rufen die stärksten faradischen Ströme nach 50 Minuten keine Zuckung mehr im Muskel hervor; bei einer 0,5 prozentigen Lösung trat die Erscheinung nach $1\frac{1}{2}$ Stunden ein. In allen diesen Fällen zeigten sich die Nervenabschnitte, welche mit der Giftlösung nicht in Berührung waren, noch lange nachher durch ganz schwache Induktionsströme erregbar. Diese Ergebnisse bestätigen demnach die Befunde Kruskals vollständig.

Das Ag.-Sapotoxin schädigt schon in ganz geringen Mengen das Muskel- und Nervengewebe; der Muskel verliert seine Erregbarkeit selbst in schwächeren Lösungen rascher als der Nerv.*)

*) Eingehendere mikroskopische Untersuchungen über die Einwirkung von Ag.-Sapotoxin auf die verschiedenen Gewebe sind im Gange.

Wirkung auf Säugetiere.

Wirkung bei intravenöser Injektion.

Bei den Versuchstieren (Hunden, Kaninchen, Schweinen) erfolgte nach geeigneten Mengen der Tod infolge zentraler Lähmung, zunächst infolge Respirationslähmung.

Beim Hunde treten in der Regel in den ersten 2 — 4 Stunden nach der Applikation des Giftes keinerlei Erscheinungen auf. Dann aber zieht sich das Tier scheu zurück und bleibt, lange den Blick nach der gleichen Stelle richtend, stehen. Vorgesetztes Futter wird nicht berührt, hingegen Wasser mit Vorliebe aufgenommen. Nach etwa 5 Stunden erfolgen Würgbewegungen; Erbrechen schaumiger, schleimiger Massen stellt sich wiederholt ein. Der Gang wird allmählich schwankend, eine gewiße Schwäche der Hinterbeine fällt besonders auf. Der abgesetzte Kot ist anfänglich dünnbreiig, später dünnflüssig, blutig gefärbt.

Nun treten bereits Symptome beginnender zentraler Lähmung deutlicher hervor. Das Tier reagiert zwar auf Anrufen, kehrt aber mühsam sich schleppend, apathisch an seinen Platz zurück und verfällt nach einiger Zeit in einen komatösen Zustand.

Die Respiration, meist schon ziemlich früh beschleunigt, wird mit dem Eintritte des Koma unregelmäßig, oft längere Zeit aussetzend, angestrengt und erlischt dann vollkommen — (Lähmung des Respirationszentrums).

Der Puls erfährt erst im späteren Stadium der Vergiftung eine Zunahme, mit dem Beginne des Koma aber allmähliche Abnahme der Frequenz, er wird schwächer und zuletzt kaum fühlbar.

Das Herz schlägt nach dem Respirationsstillstand noch kurze Zeit fort.

Unmittelbar vor dem Tode konnten einige kurzdauernde Streckkrämpfe, besonders der Hinterbeine wahrgenommen werden.

Während beim Hund schon nach einer Dosis 2,5 mg p. kg der Tod nach 15 Stunden eintrat, erfolgte bei Kaninchen nach Gaben von 10 mg p. kg in mehreren Fällen nur vorübergehende Erkrankung, indem sie anfänglich vermehrte Respiration zeigten und etwa 4 Tage die Futteraufnahme verweigerten. Tödliche Vergiftungen erfolgten erst nach Dosen von 15 mg p. kg. In letztem Falle nahmen die Tiere nach 1 — 2 Tagen kein Futter, aber sehr viel Wasser auf. Entweder verfällt dann das Tier in einen längerdauernden komatösen Zustand, oder aber es tritt nach einigen kurzdauernden Streck-

ämpfen plötzlich Respirationslähmung ein. Die Respiration wird :schleunigt und unregelmäßig. Das Herz schlägt nach dem Atmungs-illstand noch kurze Zeit. Der Harn ist im späteren Stadium meist weißhaltig.

Bei einem Schwein trat nach einer Gabe von 12 mg p. kg nach Stunden heftiges Erbrechen auf, das Tier speichelte längere Zeit ıd reagierte nach 6 Stunden auf keinerlei mechanischen Reiz mehr. ie Respiration war sehr angestrengt, dann aussetzend — der Tod 'folgte 10 Stunden nach der Applikation des Giftes.

Der Sektionsbefund ergab in allen Fällen vollkommene Übernstimmung mit den Angaben, welche von Kruskal über das g.-Sapotoxin und von Kobert[1]) über die Quillajasäure gemacht urden. (Die Sektionsergebnisse nach intravenöser Vergiftung sollen ı Zusammenhang mit den Vergiftungen nach subkutaner Injektion ·wähnung finden.)

ersuch 8.

Hund 6910 g erhält 17 mg Sapotoxin, p. kg 2,5 mg in die V. jularis.

VII. 05.	11h	Injektion.
	2h	Respiration angestrengt 62. P. 84. T. 40,5.
	6h	Würgbewegungen, Erbrechen schaumiger Massen.
	8h	schäumt sehr stark, wiederholtes Erbrechen schleimiger Massen, steht ungern auf. R. 42. P. 120. T. 39,8.
	12h	schwankender Gang, dünnflüssiger, blutig gefärbter Kot. R. 30. P. 130. T. 37,7.
VII 05.	1h 10′ nachts	bewußtlos, Cornea nur schwach reagierend, Pupille erweitert, R. 26, sehr angestrengt. P. 74. T. 37,4.
	1h 30′	leichter Streckkrampf der Hinterbeine. R. 20 P. 70, fadenförmig. T 37,2.
	1h 40′	Puls unfühlbar. T. 37,1.
	2h 35′	Respiration aussetzend. T. 36,5.
	2h 40′	Respiration steht still — Herz schlägt noch einige Zeit.

Sektionsbefund.

Darm stark kontrahiert; Dünndarm mit klebrigen, schleimigen iafarbigen Massen gefüllt, die Schleimhaut verquollen, an zahlreichen llen Blutungspunkte und intensiv rot gefärbte Streifen, besonders deut-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Jahrg. 1887. Bd. 23. S. 260.

liche hämorrhagische Fleckchen im Dickdarm; Magenschleimhaut verquollen, besonders in der Fundus- und Pylorusgegend dunkelrot verfärbt. Durch das ganze Pankreas zerstreut liegen zahlreiche, stecknadelkopfgroße Blutungspunkte. Die Mesenterialdrüsen vergrößert und sehr stark hyperämisch.

Die Lymphdrüsen an der Lungenwurzel stark vergrößert und mit Blutungspunkten durchsetzt. An der Basis der Segelklappen der linken Herzkammer zahlreiche Blutungspunkte. Nieren stark hyperämisch. Die Harnblase zeigt streifige Rötung.

Versuch 9.

Kaninchen 2990 g erhält 45 mg, Ag.-Sapotoxin p. kg 15 mg in die V. jugularis.

11. VII. 05.	4h 30′	Injektion.
12. VII. 05.	9h vorm.	Respiration 64; frißt ganz wenig, nimmt sehr viel Wasser auf.
13. VII. 05.	8h abends	Resp. 58.
	10h „	R. 46; auffallende Schwäche der hinteren Extremitäten, Gang sehr unsicher, Harn eiweißhaltig.
14. VII. 06.	8h morgens	R. 24, angestrengt. Tier kann sich nicht mehr von der Stelle bewegen, liegt auf der Seite. Pupille erweitert, reagiert auf Lichtreiz sehr schwach.
	11h 30′	Resp. 30, unregelmäßig; T. 34,6; reagiert auf Nadelstiche sehr wenig.
	1h 30′	Reagiert auf Reiz nicht mehr. Herztätigkeit schwach, unregelmäßig. Trismus, leichte Krämpfe.
	2h	Trismus, Resp. steht still, Herz schlägt noch kurze Zeit.

Sektionsbefund.

Die Darmgefäße sowie die Mesenterialgefäße zeigen sehr starke Injektion. Die Schleimhaut des Duodenums ist sehr stark gerötet und zeigt diffuse Blutungen, der Inhalt ist mit Blut vermengt. Der Blinddarm stark verquollen, unter der Schleimhaut befinden sich zahlreiche punktförmige Blutungsherde. Anfangsteil des Mastdarms sehr verdickt und verquollen. Unter der Schleimhaut der Trachea und der größeren Bronchien diffuse Blutungen. Die Koronargefäße des Herzens sind sehr stark gefüllt; im Herzen finden sich an den Segelklappen mehrere Blutungspunkte. Die Nieren zeigen trübe Schwellung; Rinden- und Marksubstanz undeutlich von einander abgegrenzt, die Marksubstanz graurot. Im Psoas minor liegt ein wallnußgroßer Blutungsherd.

ersuch 10.

Schwein 16 kg erhält 200 mg, Ag.-Sapotoxin p. kg 12 mg in die ена jugularis.

). VII. 05.	4h	Injektion.
	7h	erbricht mehrmals, speichelt sehr stark.
	7h 30′	steht nicht mehr auf; Resp. angestrengt 36.
	10h	Resp. sehr angestrengt 42; reagiert auf Stechen nicht.
	12h	status indem.
). VII.	gegen 2h	Tod.

Sektionsbefund.*)

Die Unterhaut und die Muskeln zeigen keine Anomalien. Das Blut, 'elches aus den Achselgefäßen kommt, ist dünnflüssig und etwas lack-ırbig. Bauchhöhle und Brusthöhle frei von pathologischer Flüssigkeit. Die [ilz zeigt scharfe Ränder, blau-violette Färbung und hat nur an den Rändern dunkle, schwarz-violette Stellen, die leicht verdickt und nicht charf abgegrenzt sind (geringgradige Stauungsinfarkte). Im Magen ndet sich stark blutrot gefärbte, mit gallertartigen Flocken gemengte 'lüssigkeit. Die Magenschleimhaut zeigt an der Fundusportion schar-achrote, dunkelgraurote, teilweise schwarzrote Färbung in einer Aus-lehnung von 10 cm Querdurchmesser und ca. 20 qcm Oberfläche, während lie Schlundhälfte des Magens und der Blindsack nur eine grauweiße 'ärbung und gelatinöse Verquellung der Schleimhaut zeigen. In der Pylorusportion verliert sich die dunkle Färbung, die Schleimhaut gelb-ichweiß, der Pyloruswulst ist rotbraun, und fleckig gerötet. Der Dünn-larm, in der ersten Hälfte äußerlich rotgrau, enthält rötlich gefärbte 'lüssigkeit, in der weitern Fortsetzung grau bis braungelb gefärbte ıchleimige Massen. Die Schleimhaut des Duodenums ist gallig gefärbt, ıammtartig mit vereinzelten zentimeterlangen, schwarzrot verquollenen Stellen an der Einmündung des Pankreas. An der Schleimhaut des Dünndarms finden sich überall verstreute, schwarzrote kleine Blutungen, ıamentlich auf der Höhe der Falten. Auch im Dickdarm finden sich verstreut kleine Blutungsfleckchen. An den Nieren zeigt die Mark-ıubstanz rotbraune Farbe, ohne daß Blutungen zu bemerken sind. Die Lymphdrüsen entlang der Aorta und die bronchialen Lymphdrüsen ıind schwarzrot gefärbt. Im Herz ist nur flüssiges lackfarbiges Blut.

Wirkung des Ag.-Sapotoxins bei subkutaner Injektion.

Die nun folgenden Versuche wurden an Hunden, Meerschwein-hen und Kaninchen angestellt.

Bei den Versuchen an Fröschen wurde bereits konstatiert, daß lie Injektion von Ag.-Sapotoxin in subkutane Gewebe sehr schmerz-ıaft und in den Fällen, in denen der Tod des Tieres nicht erfolgte,

*) Mitgeteilt aus dem patholog. Institut der k. tierärztlichen Hochschule.

die Injektionsstelle nekrotisch wurde. Diese Erscheinungen traten bei den Säugetieren in umso höherem Grade zutage. Die Injektionsstellen zeigten schon in den ersten Tagen hochgradige, meist hämorrhagische Entzündung; vom 3. oder 4. Tage an konnte oft weitausgedehnte Ödembildung wahrgenommen werden. Überstand das Tier die Vergiftung, so verschwand das Ödem nach 6—8 Tagen und es wurde an der Injektionsstelle ein oft talergroßer nekrotischer Herd sichtbar, der nach einiger Zeit ohne weiteres durch gesundes Gewebe ersetzt wurde.

Gleich nach der Injektion stellt sich bei den Tieren Unruhe und Unbehagen ein, offenbar infolge der lokalen Schmerzempfindungen. Mengen von 24 mg, p. kg töteten Hunde nach Verlauf von 5 Tagen, 12 mg p. kg nach 1 1/2 Tagen, 10 mg p. kg nach 3 1/2 Tagen. Offenbar ist die Geschwindigkeit der Resorption beeinflußt durch die Ödembildung.

Bei Meerschweinchen wirkte das Gift in einer Menge von 25 mg p. kg, in 2—3 Tagen sicher tötend. Nach geringeren Mengen trat vom 3. Tage an wieder Erholung ein. Kaninchen — es wurden stets Tiere verwendet, deren Körpergewicht über 1600 g betrug — erlagen erst nach einer Gabe von 40 mg p. kg. Als hauptsächlichste Symptome bei der subkutanen Vergiftung beobachtet man wieder die der progressiven allgemeinen Lähmung — Lähmung des Respirationszentrums.

Die Temperatur zeigte auch hier wieder anfänglich eine geringe Steigerung, kehrte dann längere Zeit wieder zur Norm zurück, um dann allmählich unter die Norm herabzusinken.

Versuch 11.

Hund 7000 g erhält 80 mg Ag.-Sapotoxin 10 mg, p. kg subkutan.

5. VI. 05.	7h	morgens	Injektion. Bald darauf Unruhe.
	5h	abends	Speichelfluß. Die Umgebung der Injektionsstelle zeigt eine schmerzhafte Geschwulst. T. 40,1. Resp. 60. P. 96.
	11h	nachts	nimmt vorgesetztes Futter auf. T. 39,2. P. 60.
3. VI.	8h	morgens	nimmt kein Futter auf, teilnahmslos. T. 39,9. P. 90.
	3h		Geschwulst zurückgegangen; steht ungern auf.
4. VI.	9h	morgens	folgt auf Anrufen, frißt nicht. T. 37,4. P. 70.
	10h		erbricht wiederholt schleimige Massen; wiederholtes Auftreten epileptiformer Krampfanfälle.
	12h		Respiration beschleunigt, unregelmäßig.
	9h	abends	geht mühsam, ungern. T. 37,1.

VI.	7h 30′ morgens	liegt auf der Seite, reagiert auf Reize schlecht. R. angestrengt, sehr unregelmäßig, ab und zu leichte Streckkrämpfe und Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen.
	10h	Lidreflex verschwunden, Respiration oberflächlich, unregelmäßig, leichte Krämpfe. T. 35,0.
	2h 30′	T. 32,3. Puls kaum fühlbar, heftiger Streckkrampf. Respirationsstillstand. Herz schlägt noch schwach kurze Zeit.

Sektionsbefund.

Die Muskelpartien unter der Injektionsstelle sind graugelb verfärbt. ɜr Darmtraktus befindet sich in starker Kontraktion. Der Dünndarm gefüllt mit schleimigen sepiafarbigen Massen, die Darmschleimhaut ckig gerötet, desgleichen der Dickdarm. Die Magenschleimhaut zeigt ter dem schleimigen sepiafarbigen Belag diffuse Rötung und besonders der Fundusgegend mehrere schwarzrote Flecke. Auf der Milzober-.che sind zahlreiche stecknadelkopfgroße, dunkelrot gefärbte Blutungsınkte sichtbar. Im Lungenparenchym finden sich verteilt mehrere hwarzrote Fleckchen. Herz in Diastole zeigt vollständig schlaffe uskulatur. Die Nieren, an der Oberfläche hämorrhagisch verfärbt, igen im Durchschnitt nichts Besonderes. Die Blase stark kontrahiert, e Blasenschleimhaut läßt leichte streifige Hämorrhagien erkennen.

ersuch 12.

Kaninchen 2430 g erhält 96 mg Ag.-Sapotoxin, 40 mg p. kg ıbkutan.

). X. 05.	4h	Injektion. Große Unruhe und Schmerzensäußerungen.
	8h	Resp. 60, angestrengt. T. 37,5.
l. X.	2h 30′ morgens	Resp. tief, unregelmäßig, 38. Auf Reiz kaum reagierend. T. 36,5.
	2h 55′	nach einem leichten Krampfanfall erlischt die Respiration, Herz schlägt noch äußerst schwach.

Sektionsbefund.

Das Unterhautzellgewebe von der Injektionsstelle aus sulzig inltriert. Die Pylorusportion des Magens erscheint schon äußerlich stark erötet. Die Schleimhaut des Pylorus und des Fundus stark dunkelrot ɜrfärbt; im Fundus finden sich noch weißgelb gefärbte Stellen mit ›ter Umrahmung, teilweise fast marmoriert aussehend (Nekrose). Die chleimhaut des Dünndarms zeigt einen schmierigen sepiafarbigen Be-.g, unter dem sich diffuse hochgradige Rötung hinzieht. An der lappengrenze des linken Ventrikels vereinzelte kleine Blutungsınkte.

Versuch 13.

Meerschweinchen 577 g erhält 18 mg, p. kg 30 mg subkutan.

26. VI. 05.	9h 30′	Injektion. Große Unruhe.
	10h 30′	nimmt Futter auf.
27. VI.	10h morgens	Respiration vermehrt, Futteraufnahme gut.
	11h abends	Resp. sehr unregelmäßig; noch beweglich.
28. VI.	8h morgens	liegt auf der Seite; Respiration angestrengt, aussetzend: reagiert auf Reize nicht.
	9h	leichter Krampfanfall; Respirationsstillstand.

Sektionsbefund.

Das Unterhautzellgewebe von der Injektionsstelle aus sulzig verquollen, stark gerötet. Die Darmgefäße strotzend gefüllt. Nur der Dünndarm zeigt sepiafarbigen schleimigen Belag und die Schleimhaut zahlreiche Blutungspunkte auf diffuser Rötung.

Die Koronararterien sehr stark gefüllt, an der Klappengrenze zahlreiche Hämorrhagien.*)

Der Sektionsbefund nach subkutaner Vergiftung gibt im wesentlichen das gleiche Bild wie bei den nach intravenöser Injektion getöteten Tieren.

Die Injektionsstelle ist nach etwa 4 Tagen in der Ausdehnung eines Fünfmarkstückes haarlos. Unter dieser Stelle ist das Unterhautzellgewebe, die Fascien und die Muskulatur grüngelb verfärbt und mit schmierigen grüngelben Massen bedeckt. Diese Mißfärbung ist in einem beträchtlichen Umfange erkenntlich. Die Muskulatur läßt an Durchschnitten diese Verfärbung noch in einer Tiefe von 1 cm erkennen und weist verschiedene kleine mit schmierigen grüngelben Zerfallsmassen angefüllte Kavernen auf.

Die schwersten anatomischen Veränderungen weist in der Regel der Magendarmtraktus auf.

Auffallende Veränderungen in der Magenschleimhaut zeigen sich besonders an der Fundusportion, scharlachrote, teilweise schwarzrote Färbung, die Pylorusgegend erscheint rotbraun und fleckig gerötet. Zuweilen sind die Blutungsherde in der Schleimhaut durch einen schleimigen sepiafarbigen Belag verdeckt.

Der Darm, stark kontrahiert, zeigt meist schon äußerlich

---

*) Anmerkung. Das von Sänger dargestellte Ag.-Sapotoxin sollte nach der Untersuchung von Filehne toxische Wirkungen nicht entfalten. Wir prüften die uns von Herrn Sänger zur Verfügung gestellten geringen Mengen von Ag. Sapotoxin am Blut und subkutan an Meerschweinchen. Das Präparat wirkte noch in einer Verdünnung von 1:12500 haemolytisch und tötete in einer Menge von 30 mg p. kg Meerschweinchen.

ırke Injektion der Gefäße. Die Schleimhaut des Dünndarms beckt oft in seiner ganzen Länge eine klebrige, schleimige, grautliche, auch sepiafarbige Masse. Die Schleimhaut ist verquollen .d zeigt verstreute schwarzrote kleinere Blutungspunkte, Blutungsockchen oder Streifen. Auch im Dickdarm wurden wiederholt rstreute kleinere Blutungspunkte und Blutungsfleckchen angetroffen.

Die Mesenterialdrüsen sind meistens sehr vergrößert und ırk hyperämisch.

Die Nieren ließen vielfach Mark- und Rindensubstanz undeut-:h abgegrenzt, die Marksubstanz rotbraun erscheinen.

In der Harnblase fanden sich oft streifige Hämorrhagien vor

Die Milz zeigte öfters Schwellung und stecknadelkopfgroße hlreiche dunkelrot gefärbte Blutungspunkte.

Am Herzen fiel in einigen Fällen die übermäßig starke illung der Koronargefäße auf. Der Inhalt des Herzens bestand .s flüssigem, oft lackfarbigem Blut. Meistenteils konnten an der ısis der Klappen der linken Herzkammer Blutungspunkte wahrnommen werden.

Agrostemma-Sapogenin.

Kruskal[1]) hat das von ihm dargestellte Ag.-Sapogenin, soweit h unterrichtet bin, nicht weiter auf seine Wirkungsweise untercht. Nachdem es uns gelungen ist, nicht nur das Ag.-Sapogenin, ndern auch dessen Kalium- und Natriumsalz in sehr schönen einitlichen Kristallen zu erhalten, so lag es nahe, diese Präparate, gleich die Sapogenine im allgemeinen als ungiftig gelten, hinıhtlich ihrer Wirksamkeit zu prüfen.

Zu den nachfolgenden Versuchen benutzten wir wiederholt umistallisiertes Sapogenin, das mit Hilfe von kohlensaurem Natron Lösung gebracht wurde.

Wirkung auf Blut.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie beim Ag.-Sapotoxin.

ırsuch. 14. Meerschweinchenblut. T. 18⁰.

Sapogenin (mg)	vollständige Lösung in Min.	Verdünnungsgrad.
10	2	2500
5	20	5000
1	—	—

1) Kruskal, Arbeiten aus dem Pharm. Institut zu Dorpat, Bd. VI, S. 113.

Versuch 15. Rinderblut. T. 18°.

Sapogenin (mg)	Teilweise Lösung in Minuten.	Vollständige Lösung in Minuten.	Verdünnungsgrad
10		sofort	2 500
5		10	5 000
1	120	240	25 000

Aus den vorstehenden Versuchsprotokollen ist ersichtlich, daß auch dem Sapogenin noch eine ganz beträchtliche hämolytische Wirkung zukommt. Während das Ag.-Sapotoxin Meerschweinchenblut sehr leicht veränderte, konnte (nach den Resultaten vieler Versuche) in den Verdünnungen über 5000 selbst nach zwölfstündiger und längerer Dauer ein Einfluß nicht mehr beobachtet werden. Auf Rinderblut wirkt das Ag.-Sapotoxin in einer Verdünnung von 1 : 5000 sofort, beim Sapogenin ist bereits in der gleichen Verdünnung eine Verzögerung zu verzeichnen. In der Verdünnung von 1 : 25000 wirkt Sapogenin erst nach 4 Stunden, in stärkerer Verdünnung gar nicht mehr.

Sapogeninlösungen (auch Lösungen des Natriumsalzes) zeigten nach längerer Zeit (über 24 Stunden) eine Einbuße an ihrer hämolytischen Kraft, insoferne als sie dann in einer Verdünnung über 2500 nicht mehr wirkten. Derartige Lösungen hatten aber ihre Giftigkeit z. B. Fröschen gegenüber nicht verloren.

Versuche an Fröschen.

Das Ag.-Sapogenin erzeugt bei Fröschen nach subkutaner Injektion die gleichen Vergiftungserscheinungen wie das Ag.-Sapotoxin bei der gleichen Gabengröße. Zeitweise hatte es den Anschein, als ob das Sapogenin, wenigstens in den ersten Vergiftungsstadien, sogar rascher wirkte.

Versuch 16. Frosch.

2h 4′ in den Rückenlymphsack 25 mg Sapogenin in einprozentiger Lösung.
2h 7′ erträgt die Rückenlage; Respiration setzt zeitweise aus.
2h 25′ Resp. beschleunigt, unregelmäßig.
2h 35′ Respiration zeitweise aussetzend. Herzpuls. 52.
2h 45′ " " " " 42.
2h 15′ " " " " 40.
3h 25′ " sehr oberflächlich; Cornealreflexe schwach, Herzpuls. 18.
3h 45′ " erloschen, Herzpuls. 14, sehr unregelmäßig, schwache Kammersystole.

ı Respiration kaum mehr sichtbar, Herzpuls. 10 (sehr schwach, aussetzend).
ı 30′ Herz im Diastole still (auf mechanischen Reiz nicht mehr erregbar).

Faradische Reizung:	Muskel.		Nerv.
n 45′	37	R. A	32
h 15′	30	=	30
h 15′	15	=	25
h 15′	8	=	20
h	0	=	0

Versuch 17. Frosch.

2h 6′ in den Rückenlymphsack 20 mg Sapogenin in einprozentiger Lösung.
2h 10′ erträgt die Rückenlage, auf Kneipen wendet er sich um; Respiration aussetzend.
2h 30′ Respiration beschleunigt, aussetzend; reagiert auf Kneipen nicht.
2h 50′ = längere Zeit aussetzend, Cornealreflex schwach.
3h Herzpuls. 15.
3h 20′ Respiration erloschen. Reflexlos. Herzpuls. 12.
3h 30′ Herzpuls. 12, sehr unregelmäßig.
4h 15′ Vorkammer kontrahiert sich stärker als Kammer.
4h 20′ die Herzkontraktion kaum sichtbar.
5h Herzstillstand in Diastole.

Faradische Reizung:	Muskel.		Nerv.
h 15′	32	R. A.	37
h	28	=	37
h 30′	15	=	29
'h 30′	11	=	14

Gleich dem Ag.-Sapotoxin bewirkt das Ag.-Sapogenin schon in sehr geringen Mengen lokale Anästhesie, wie nachfolgende Versuche am Reflexfrosch zeigen.

Versuch 18.

Die Zuckung erfolgt an beiden Hintenbeinen nach drei Metronomschlägen. Injektion von 2 mg Sapogenin in einprozentiger Lösung unter die Haut des linken Wadenmuskels.

	Linkes Bein.	Rechtes Bein.
h	nach 8 Schlägen	nach 2 Schlägen.
h 5′	= 110 =	= 2 =
h 10′	= 210 = nicht	= 2 =
h	selbst durch starke Induktionsströme nicht erregbar.	

Versuch 19.

Die Zuckung erfolgt an beiden Hinterbeinen nach zwei Metronomschlägen. Injektion von 1 mg Sapogenin in einprozentiger Lösung unter die Haut des linken Wadenmuskels.

	Linkes Bein.	Rechtes Bein.
4h 20′	nach 6 Schlägen	nach 2 Schlägen
4h 25′	= 4 =	= 2 =
4h 30′	= 8 =	= 2 =
4h 35′	= 200 = nicht	= 3 =
4h 40′	stärkere Induktionsströme schwache Zuckung.	

Wirkung auf den Muskel.

Der Musc. gastrocnemius kontrahiert sich in einprozentiger Sapogeninkochsalzlösung sofort sehr stark, die Erregbarkeit für Induktionsströme geht in sehr kurzer Zeit verloren. 0,5 prozentige Lösungen machten den Musc. sartorius in 10 Minuten, 0,25 prozentige nach 30 Minuten unerregbar.

Bei der Behandlung des Nervenmuskelpräparates (ischiadicus und gastrocnemius in der gleichen Anordnung wie beim Ag.-Sapotoxin) mit einprozentiger Sapogeninlösung bewegen sich nach kurzer Zeit die Zehenglieder, und die einzelnen Muskelbündel zeigen lebhafte Zuckungen. Die Erregbarkeit der Nerven sinkt an der eingetauchten Stelle schon nach 5 Minuten sehr bedeutend (R. A. 42 auf R. A. 24), nach 2 Stunden zuckt der Muskel bei R. A. 10, nach 4 Stunden ist die Erregbarkeit völlig erloschen.

Das Ag.-Sapogenin ist demnach geeignet, in noch beträchtlicher Verdünnung in Muskeln und Nerven die Erregbarkeit herabzusetzen beziehungsweise aufzuheben.

Wirkung auf Säugetiere.

Wirkung bei intravenöser Injektion.

Kaninchen zeigten nach der Einverleibung von Sapogenin in Mengen von 20 mg p. kg keinerlei Erscheinungen, nach Gaben von 40 mg p. kg erfolgte 3—4 Tage lang Nahrungsverweigerung und dann wieder Erholung; Dosen von 60 mg p. kg führten den Tod herbei unter den Erscheinungen, wie sie für das Ag.-Sapotoxin beobachtet

'urden. Nahrungsverweigerung, Aufnahme von größeren Wasser-ıengen, Ansteigen der Temperatur waren für die ersten 12 — 18 tunden die regelmäßigsten Erscheinungen. Sodann beginnt die espiration an Frequenz abzunehmen, die Temperatur sinkt unter ie Norm. Aus dem Wiederansteigen der Temperatur konnte in ıehreren Fällen schon am zweiten Tage Wiedererholung mit Sicher-eit angenommen werden. Die zentralen Lähmungserscheinungen tellten sich oft unerwartet rasch ein. Nach einem oft länger dauern-en komatösen Zustand erfolgte unter Streckkrämpfen der Tod durch espirationslähmung.

Bei Hunden stellte sich nach Gaben von 30 mg p. kg meist 1 1/2 Stun-en nach der Injektion heftiges Erbrechen ein, das sich in der Folge ehr häufig, noch später (besonders nach Aufnahme von Wasser) in rößeren Zwischenräumen wiederholte. Der abgesetzte Kot zeigte ereits 16 Stunden nach Injektion Beimischung von blutigem Schleim. ie Respiration nahm in der Regel an Frequenz zu, die anfangs twas erhöhte Temperatur sank bedeutend herab, zeitweise wurde brilläres Zucken verschiedener Muskelgruppen beobachtet. Nach 1/2 Tagen nahmen die Tiere wieder allmählich Nahrung auf und rholten sich. Nach Einverleibung von Sapogenin in Gaben von 0 mg p. kg folgten auf die erwähnten Erscheinungen etwa 12 tunden nach der Injektion starke fibrilläre Zuckungen der Muskeln, 'elchen in verschieden langen Zwischenräumen klonische Krämpfe esonders der Hals-, Kiefer- und Rückenmuskulatur sich anreihten. 'ach diesem oft mehrere Stunden anhaltenden Reizungsstadium at eine etwa 2—3 stündige Erholungspause ein. Die Temperatur, 'elche bis 42,1 angestiegen war, zeigte wieder normale Höhe 38,5, esgleichen erreichte die vorher sehr frequente Respiration wieder ie frühere Zahl.

Nachdem neuerdings Würgbewegungen und wiederholte leichtere ınfälle von Trismus sich eingestellt, treten jetzt die zentralen ähmungserscheinungen in den Vordergrund. Das Tier reagiert och kurze Zeit auf Anruf, ist aber infolge Parese der Hinterbeine icht mehr imstande, zu folgen und verfällt allmählich in einen omatösen Zustand. Die Temperatur sinkt beständig. Im übrigen eigten Respiration und Herztätigkeit die gleichen Erscheinungen, rie sie bereits für das Ag.-Sapotoxin beschrieben sind.

Die Sektionsbefunde ergaben in allen Fällen vollkommene bereinstimmung mit den Befunden nach Vergiftungen mit Ag.-apotoxin.

Versuch 20.

Hund 4600 g erhält 84 mg Sapogenin, p. kg 40 mg in die Vena jugularis. Resp. 22. Puls 72. Temp. 38,7 (im Rektum gemessen).

24. X. 05.	11h	Injektion.
	1h 30'-11h abends	in größeren Zwischenräumen Würgbewegungen, Erbrechen, Verweigerung der Nahrung, Aufnahme von viel Wasser. T. 37,6. P. 76.
25. X. 05.	12h nachts - 1h 40'	fibrilläre Zuckungen verschiedener Muskeln, klonische Krämpfe der Kiefer-, Hals- und Rückenmuskeln. Resp. sehr beschleunigt, keuchend, Sensorium erhalten. Temp. steigt bis 42,1.
	1h 40'—3h 50'	die Krämpfe werden weniger häufig, zuweilen besteht nur Trismus. Respiration wird allmählich ruhig, 36. P. 80. T. sinkt langsam auf 38,5; Kot ist mit blutigem Schleim vermischt.
	4h morgens — 5h abends	ganz vereinzelte schwache Krämpfe, leichter Trismus, Gang unsicher, Wasser wird stets erbrochen. P. 84. R. 30. T. 37,7.
	5h — 12h nachts	Parese der hinteren Extremitäten. Resp. abwechselnd, nimmt an Frequenz zu (50), Puls unregelmäßig, nimmt an Frequenz ab, 60. Sensorium erhalten.
26. X. 05.	2h 30' morgens	liegt auf der Seite, reagiert auf mechanischen Reiz sehr schwach. Cornealreflex schwach. Resp. 16, aussetzend. P. 50. T. 35,8.
	5h =	starker Tremor, Cornealreflex erloschen. R. aussetzend, sehr oberflächlich, P. unregelmäßig, schwach. T. 35,1.
	5h 50' =	leichte Krämpfe. Respirationsstillstand, das Herz steht kurze Zeit nachher still.
	7h =	vollkommene Totenstarre.

Sektionsbefund.

Die Magenschleimhaut stark verquollen, zeigt ausgedehnte dunkelrot gefärbte Hämorrhagien; der Dünndarm läßt in seiner

ganzen Länge verschieden große Blutungspunkte und Blutungsherde erkennen. Desgleichen finden sich im Dickdarm vereinzelte Blutungsherde. Mesenterialdrüsen sehr stark geschwellt.

Versuch. 21.

Kaninchen 1900 g erhält 152 mg Sapogenin, 80 mg p. kg in die Vena jugularis. T. 39,2.

11. VIII. 05.	10h 30′	Injektion.
	3h 30′	nimmt keine Nahrung auf, viel Wasser; der Harn enthält Blutfarbstoff.
	6h	R. sehr beschleunigt. T. 40,0.
12. VIII. 05.	12h mittags	liegt auf der Seite, reagiert auf mechanischen Reiz schwach. Resp. 40, aussetzend. T. 34,4. Puls schwach.
	2h 30′	einige stärkere Streckkrämpfe. Respirationsstillstand. Herz schlägt noch schwach.

Sektionsbefund.

Darm größtenteils leer. Mesenterialgefäße sehr stark gefüllt, desgleichen die Gefäße des Dickdarms. Der Magen zeigt äußerlich schon auf der Innenseite liegende rote Punkte. Die Magenschleimhaut zeigt zahlreiche, zum Teil zusammenfließende Blutungsherde, zum Teil mit diphtheritischem Belag. Unter der Schleimhaut der Trachea und der größeren Bronchien diffuse Blutungen. In der linken Herzkammer an der Klappengrenze zahlreiche kleinere Blutungspunkte. Nierenoberfläche stark hyperämisch, auf dem Durchschnitt sind Rinden- und Marksubstanz verschwommen und zeigen mehrere dunkelrote hämorrhagische Infarkte. Am linken Psoas minor befindet sich ein nußgroßer Blutungsherd.

Wirkung nach subkutaner Injektion.

Die subkutane Applikation von Ag.-Sapogenin ist ebenso schmerzhaft wie die von Ag.-Sapotoxin. Die Ödembildung erfolgt in ungeheurer Ausdehnung — auch schon wegen der größeren Mengen, welche injiziert werden müssen. Dieser Umstand war Veranlassung, die Versuche nicht weiter auszudehnen.

Bei einem Kaninchen wirkten 200 mg p. kg in 31 Stunden tödlich. Der Verlauf der Vergiftung war der gleiche wie beim Ag.-Sapotoxin.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich, daß das Ag.-Sapogenin die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann

wie das Ag.-Sapotoxin. Zum Zustandekommen der Sapogeninwirkung sind nur größere Mengen erforderlich. Es scheint demnach für das Ag.-Sapotoxin und das Ag.-Sapogenin ein ähnliches Verhältnis zu bestehen wie für Solanin und Solanidin. Nachdem das Ag.-Sapotoxin in seinen Wirkungen enge an das Quillajasapotoxin sich anschließt, ist zu vermuten, daß auch das Quillajasapogenin nicht ungiftig ist.

Die Versuche über die Wirkung des Ag.-Sapotoxins und des Ag.-Sapogenins bei Einfuhr in den Magen sind noch nicht abgeschlossen. Im Anschlusse hieran sollen dann auch die Derivate des Ag.-Sapogenins geprüft werden.

XVII.

iten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

'. Ueber Apnoe und Kohlensäuregehalt der Atmungsluft.

Von

Dr. S. Weil.

Die Kohlensäure ist ein mächtiges und verhältnismäßig undliches Erregungsmittel der Innervationszentren für die Atemegungen. Ihre physiologische Bedeutung besteht, wie Miescher[1]) n darstellte, darin, den Organismus vor schädigendem Sauermangel zu schützen. Sie erfüllt diese Aufgabe in vollkommener se, indem sie die Atembewegungen nach Mieschers Ausspruch der Feinheit einer Mikrometerschraube den Bedürfnissen des unismus entsprechend reguliert.

Es schien nun von Interesse, zu untersuchen, welchen Einfluß Kohlensäure auf das Zustandekommen der Apnoe ausübt. Denn Apnoe spielt seit ihrem Bekanntwerden eine bedeutende Rolle len Anschauungen über Atemregulation im ganzen und eine ere Feststellung der Ursache der Apnoe muß Licht werfen auf Bedingungen normalen Atmens.

Es handelt sich um die Fragen: Wie verhält sich die Atmung, n die Bedingungen in den Gasverhältnissen für den Organissozusagen verbessert werden, wenn mehr Sauerstoff als normal Körper angeboten wird und wenn die Ausscheidung der Kohlene vermehrt ist.

Ziemlich einmütig[2]) wird erklärt, daß die Atmung in sauerstoffier Atmosphäre sich kaum ändert; weder die Tiefe noch die uenz der Atemzüge zeigen eine Abweichung von der Norm. Werte für die Atemgröße liegen alle noch innerhalb der Norm, dings nahe ihrer unteren Grenze.

1) Miescher. Archiv für Physiologie. 1885. S. 355.

2) Z. B. Loewy. Über Respiration und Zirkulation. Berlin 1895.

Auch wenn gasförmiger Sauerstoff in großer Menge in die Vene eingetrieben wird und im Blut absorbiert wird, so treten nicht irgendwie bestimmte Atemveränderungen ein.[1])

Im Gegensatz zu diesen Versuchen und trotz derselben hat man Vermehrung des Sauerstoffs im Blute als Ursache der Apnoe angesehen.

Rosenthal[2]), der Entdecker der Apnoe, des Zustandes von Nichtatmen als Folge einer Lungenventilation durch Lufteinblasungen, erklärt diesen Vorgang mit völliger Sättigung des Blutes mit Sauerstoff. Es werden durch die Einblasungen die Lungen stärker und besser ventiliert, der Sauerstoffgehalt der Alveolen, normal etwa 15 %, nähert sich dem der Luft, wird also etwa 20 %. Dadurch hat das Hämoglobin, das nach Hüfners Untersuchungen im arteriellen Blut in der Norm nur zu $^{14}/_{15}$ mit Sauerstoff gesättigt ist, Gelegenheit sich völlig mit Sauerstoff zu sättigen und die Atmung hört auf, bis der überschüssige Sauerstoffvorrat aufgezehrt ist.

Als nun aber die Blutgase quantitativ untersucht wurden, während Apnoe bestand, da ergab sich das überraschende Resultat, daß der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes apnoeischer Tiere nicht vermehrt ist. Diesen Untersuchungen, von P. Hering[3]) unter Buchheim angestellt, kommt als den ersten, die der seit Rosenthal herrschenden Sauerstofftheorie direkt widersprechen, große Bedeutung zu. Hering fand nun noch weiter, daß der Kohlensäuregehalt des Blutes während der Apnoe bedeutend, oft unter die Hälfte der Norm, veringert ist. Hering kommt zum Schluß, daß die Apnoe auf dem Fehlen des Atemreizes beruhe und daß dieser die Kohlensäure sei.

Herings Resultate in bezug auf die Verminderung der Kohlensäure wurden bestätigt von A. Ewald[4]), von Mosso[5]) später und Frédéricq[6]) und indirekt durch Speck.[7])

Wie diese Kohlesäureverminderung eintritt, erscheint klar. Die aus dem Blute in die Lunge übergetretene Kohlensäure wird durch die künstliche verstärkte Ventilation rasch entfernt. Dadurch wird auf dem Wege Blut—Lunge für die Kohlensäure das Gefälle erhöht;

1) Gärtner. Wiener klinische Wochenschrift 1902. S. 696 u. 727.

2) Rosenthal I. Archiv für Physiol. 1864. 65. 66.

3) P. Hering. Zusammensetzung der Blutgase während der Apnoe. Diss. Dorpat 1867.

4) A. Ewald. Pflügers Archiv. 7. 1873. S. 575.

5) A. Mosso. Archives italiennes de biologie. 1903.

6) L. Frédéricq. Bull. de l'acad. de Belge. 1900.

7) Speck. Physiologie des menschliceen Atmens. Leipzig 1902.

sie strömt rascher und reichlicher aus dem Blute ab und es tritt eine stärkere Dissoziation der gebundenen Kohlensäure ein; d. h. die locker, etwa als $NaHCO_3$ gebundene Kohlensäure wird frei; $NaHCO_3 + NaHCO_3$ gibt $Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$. So geht der Kohlensäuregehalt des Blutes etwa auf die Hälfte herab und nach längerer Ventilation findet sich nur noch festgebundene Kohlensäure vor.

Ewald fand nun vermittelst inzwischen verbesserter Methoden das arterielle Blut apnoeischer Tiere um 0,1 bis 0,9 % reicher an Sauerstoff als das normal und selbständig atmender Tiere, das Venenblut dagegen ärmer an Sauerstoff als gewöhnlich, wohl weil der Kreislauf durch die künstliche Lungendehnung verlangsamt wird und die Gewebe so Gelegenheit finden, dem Blut mehr Sauerstoff als in der Norm zu entziehen.

In der Folge stützten sich die Anhänger der Sauerstofftheorie auf diese Vermehrung des Blutsauerstoffs und sprachen der Kohlensäureverminderung jede Bedeutung ab. [1])

Auch Pflüger [2]) stellt sich den Vorgang der Apnoe so vor: der durch die künstliche Atmung vermehrte Sauerstoffgehalt ermöglicht, alle im Blute kreisenden, normalerweise nicht sogleich oxydierten Atemreize zu verbrennen und dadurch alle Atembewegungen solange zu sistieren, bis im Stoffwechsel sich wieder erregende Produkte in genügender Menge angesammelt haben. Der Kohlensäureverminderung schreibt Pflüger für das Zustandekommen der Apnoe nur Hilfswirkung zu und er fordert zum Versuche auf, eine Apnoe zu erzeugen, bei der die Kohlensäure im Blut nicht herabgesetzt ist.

Schon Buchheim [3]) hat aber darauf aufmerksam gemacht, daß einzelne der Werte für Sauerstoffvermehrung, die Ewald gefunden hatte, noch innerhalb der Versuchsfehlergrenzen liegen, und daß beim Atmen sauerstoffreicher Gemische ebensolche Sättigung mit Sauerstoff vorkommt, ohne daß Apnoe eintritt. Auch ist die von Ewald gefundene Sauerstoffvermehrung so gering, daß schon nach kürzester Zeit, noch während der Apnoedauer, das Blut weniger Sauerstoff als in der Norm enthalten muß.

Die Frage nach der Ursache der Apnoe wurde aber noch weiter umstritten. Hoppe-Seyler [4]) wollte sie einfach als Zeichen der Ermüdung auffassen. Dazu gibt ein gewisses Recht, daß schwache oder tief narkotisierte Tiere leichter und länger dauernde Apnoe

1) Z. B. Rosenthal. Atmung in Hermanns Handbuch der Physiologie. 4. II.
2) Pflüger in seinem Archiv, Band I. 1868. S. 61.
3) Buchheim. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 4. S. 137. 1875.
4) Hoppe-Seyler. Zeitschrift für physiologische Chemie. 3. 1879. S. 105.

zeigen. In der Narkose durch Chloral, das das Atemzentrum stärker lähmt, erhält man längere Apnoe, als in der Urethannarkose. Ein vorausgehender Aderlaß verlängert die Apnoedauer. Aber die ganze Frage so abzutun, erscheint doch unberechtigt. Man kann nach Bielitzky[1]) bei Vögeln nach Eröffnung eines pneumatischen Knochens oder eines Luftsackes einen sanften Luftstrom durch die Lungen treiben, so daß diese sich kaum bewegt; die Tiere verfallen in Apnoe. Die Apnoe des Fötus hätte dann mit der durch Einblasungen erzeugten nichts gemeinsam.

Die Apnoe wurde weiter auf Hemmungen, die im Atemzentrum reflektorisch eingeschaltet werden, zurückgeführt und mit dem Atemstillstand in Parallele gesetzt, der von den oberen Luftwegen durch Chloroform oder Äther so leicht erzeugt wird. Durch das Aufblasen der Lunge werden die Vagusendigungen in der gedehnten Lunge erregt und sie wirken hemmend auf das Atemzentrum. Aber man kann Apnoe auch durch rhthmisches Ansaugen von Luft aus der Lunge erzeugen. Auch sprechen die erwähnten Versuche an Vögeln dagegen, daß Nerveneinfluß allein Ursache der Apnoe ist.

Dagegen spricht auch das leichtere Eintreten der Apnoe in tiefer Narkose, während Reflexe, wie der erwähnte Chloroformreflex, mit zunehmender Vertiefung der Narkose verschwinden.

Da aber Gad[2]) gezeigt hat, daß das Durchfrieren der Vagi während einer Apnoe die erwartete Dauer derselben verkürzt und daß bei vorausgehender Durchtrennung der Vagi keine Apnoe sich erzeugen läßt, so wurden nun zwei Formen von Apnoe unterschieden: eine Apnoea vera, die durch Blutveränderung bedingt ist, und die durch alle übrigen Eingriffe bewirkte Apnoea spuria, besonders die Apnoea Vagi. Daß übrigens Vagusdurchtrennung die Apnoe unmöglich macht, bestreiten Rosenthal und Head.[3]) Gegen die Ansicht von Gad, das Atemzentrum befinde sich während der Apnoe in einem Zustande herabgesetzter Erregbarkeit, sprechen Versuche von Berns, die zeigen, daß CO_2 während einer Apnoe prompt atemerregend wirkt, und ähnliche Versuche von Head mit Reizung durch Chloroform.

Den sicheren Beweis für das Vorkommen einer Apnoea vera lieferte Frédéricq, der mittels seiner Versuchsanordnung des gekreuzten Kopfkreislaufes zeigen konnte, daß von zwei Kaninchen, deren Arterien kreuzweise verbunden waren, nicht das apnoeisch

1) Bielitzky. Biol. Zentralblatt. 1882.
2) Gad. Über Apnoe. Würzburg 1880.
3) Head. Journal of Physiology. 1886. B. 10. S. 1.

wurde, dessen Lunge künstlich ventiliert wurde, sondern das andere, dessen Gehirn vom ventilierten Blute durchströmt wurde.

Auch der Mensch kann nach absichtlich tiefem Atmen längere Atempausen, „apnoeische Pausen", eintreten lassen. Neander[1]) stellte darüber genaue Selbstversuche an und konnte zeigen, daß die Pausen um so länger dauern, ja zahlreichere tiefe Atemzüge er vorausgehen ließ und dieses sowohl, wenn er absichtlich den Atem anhielt oder wenn er sich dem Antrieb zum Atmen einfach überließ.

Neander sucht nun einen Beweis dafür, daß Sauerstoffanreicherung Ursache der Apnoe ist, durch Ventilation der Lunge mit verschiedenen Gasen zu liefern. Er fand, daß bei Ventilation mit sauerstoffreicheren Gemischen die Apnoe länger dauert. Aber Mosso fand im Gegensatz zu ihm unter gleichen Verhältnissen die Apnoe nicht verändert. Neander fand weiter bei Einblasung eines Gemisches, das weniger O als die Atmosphäre enthält, die Apnoedauer verkürzt. Da er aber dabei den Sauerstoff zum Teil durch die erregende CO_2 ersetzt, ist der Versuch nicht eindeutig. Auch bei Wasserstoffatmung tritt eine, wenn auch nur kurze Apnoe ein. Diesen Fall muß Neander als Apnoea Vagi deuten.

Mosso hat gefunden, wie auch Plavec[2]), daß Kohlensäureventilation die Apnoe unterdrückt. Inwiefern die Thatsache richtig ist, wird noch gezeigt werden. Mosso zieht den Schluß, Apnoe ist die Folge der Kohlensäureverarmung. Gewisse Arten von Apnoe sieht Mosso aber als Sauerstoffapnoe an; es handelt sich dabei aber offenbar um sehr komplizierte Vorgänge, die kaum hierher gehören.

Ich machte es mir zur Aufgabe, zu untersuchen, wie sich die Apnoe bei verschiedenem Kohlensäuregehalt der Luft an Kaninchen gestaltet, die mit Chloralhydrat soweit narkotisiert sind, daß störende Reflexe auf die Atembewegungen ausgeschlossen bleiben, während die letzteren selbst noch regelmäßig und kräftig von statten gehen.

Die Einblasungen der Luft in die Lungen geschah mittels der Vorrichtung für künstliche Respiration.

Durch einen Wasserdruck-Motor wird eine Pumpe in Bewegung gesetzt, die auf der einen Seite Luft ansaugt, und sie nach dem von Miescher angegebenen Unterbrecher, dem „Atemschieber"[2]) drückt, der den kontinuierlichen Strom in Luftstöße umwandelt. Diese Stöße werden der Lunge des tracheotomierten Tieres durch einen Schlauch und ein Rohr mit vier Wegen zugeführt. Der eine Weg wird mit der Tra-

1) Neander. Skandin. Archiv f. Physiologie. 1902. S. 298.

2) Plavec. Pflügers Archiv. 79. 1900. S. 195.

chealkanüle verbunden, der zweite mit dem Zuleitungsschlauch, der dritte mit einem Mareyschen Tambour. Der vierte Weg war für die Ausatmung bestimmt. Diese Röhre trug am Ende einen Gummischlauch, dessen Weite durch eine Klemme reguliert wurde. Damit konnte hier leicht ein größerer Widerstand gesetzt werden als in der Lunge des Tieres und so ließ sich die in den Thorax einströmende Luftmenge nach Belieben regulieren. In den Gummischlauch konnte ein das Lumen abschließender Glasstöpsel eingesetzt werden.

An den in der oben angegebenen Weise mit Chloralhydrat narkotisierten Kaninchen machte ich zunächst Einblasungen atmosphärischer Luft und benutzte dann die Tiere, bei welchen langdauernde Apnoe eintrat.

Es wurde eine bestimmte Zeit lang künstliche Atmung unterhalten mit einer bestimmten Atemfrequenz und Intensität. Dann wurde das Luftzuleitungsrohr durch einen Glashahnen abgeschlossen und der Stöpsel auf die Ausatemröhre aufgesetzt. Es war nun die Lunge des Tieres allein mit dem Tambour in Verbindung. Dieser zeigte während der Apnoe außerordentlich deutlich die kardiopneumatischen Bewegungen des Tieres. Sobald der erste Atemzug sich am Tambourhebel bemerkbar machte, wurde ein Chronoskop angehalten und der Stöpsel aus der Exspirationsröhre entfernt. So konnte scharf die Apnoedauer gemessen werden. Deutlich zu bemerken war, daß der Tambourhebel während der Apnoe allmählich wenig sank, der Thorax des Tieres sich also der Inspirationsstellung näherte. Dann erfolgte die erste Inspiration und weiter rhythmisches Atmen. Die Versuche verliefen etwa folgendermaßen:

Zahl der Einblasungen:	Dauer der Apnoe:
20	6
30	11
40	17
50	24
60	27 Sekunden.

Nachdem die Narkose sich vertieft hatte:

10	6
20	14
30	22
40	32
50	44
60	49 Sekunden.

Sehr schön zeigt sich bis zu einer gewissen Grenze die regel-äßige Zunahme der Apnoedauer entsprechend den vermehrten Ein-asungen. Ebenso ist die Dauer der Apnoe von der Kraft der nzelnen Atemstöße und der Dauer der Ventilation abhängig.

Bei den Versuchen mit Kohlensäure wurde zuerst gemessen, ie viel Luft in einer bestimmten Zeit bei einer bestimmten kon-anten Stellung des Motors durch den Respirationsapparat gepumpt ird. Dann wurde an die Ansaugeröhre des Apparates ein T-Rohr efestigt, dessen einer Schenkel mit einem Gasometer verbunden ar, aus dem unter gleichbleibendem Überdruck Kohlensäure durch Vasser, das mit CO_2 gesättigt war, ausgetrieben wurde. Die Kohlen-äure passierte, ehe sie in den Respirationsapparat eintrat, eine Gasuhr nd wurde dort gemessen. Das Verhältnis der Kohlensäure zur esamtmenge der den Apparat passierenden Luft ergab den pro-entischen Gehalt des Gemenges an Kohlensäure. In einigen Ver-ichen wurde die Kohlensäure durch Titrieren mit $Ba(OH)_2$ direkt estimmt und es wurden gut übereinstimmende Zahlen dabei gefunden. ie Versuche fielen etwa folgendermaßen aus:

	Dauer der Apnoe
Zimmerluft mit 0 Proz. CO_2	45 Sekunden
= = 0,7 = =	40 =
= = 1,6 = =	35 =
= = 2,5 = =	35 =
= = 4,3 = =	2 =
= = 6,8 = =	0 =

Jetzt wurde der Versuch bei schwächerer Ventilation mit ab-ehmendem Kohlensäuregehalt ausgeführt.

	Dauer der Apnoe
Zimmerluft	15 Sekunden
5 Proz. CO_2	0 =
4 = =	4 =
3 = =	4 =
2 = =	4 =
0,9 = =	8 =

Kohlensäure, der Luft beigemengt, setzt also die Apnoedauer erab. Die Apnoe ist um so kürzer, je mehr Kohlensäure das Gas-emenge, mit dem die Respiration unterhalten wird, enthält. Trotz

stärkster und längster künstlicher Atmung tritt keine Apnoe mehr ein, wenn der CO_2 Gehalt des Atemgemenges eine gewisse obere Grenze überschreitet. Diese Grenze wechselt bei den einzelnen Tieren und den einzelnen Versuchen. Ist der CO_2 Gehalt jenseits dieser Grenze, dann macht das Tier noch selbständige Atembewegungen, neben der künstlichen Ventilation. Bei verschiedenen Versuchstieren lag die Grenze zwischen:

4,3	und	6,8	Prozent	CO_2
5,0	=	6,6	=	=
5,5	=	6,0	=	=
5,0	=	6,1	=	=
4,6	=	5,0	=	=
5,2	=	5,4	=	=
5,0	=	5,3	=	=

Der Mittelwert aus diesen sieben Versuchen ist 5,4 Proz. CO_2; der aus drei eigens zur Ermittlung dieser Grenze angestellten Versuchen ist 5,1 Proz. Bei diesen Versuchen wurde nicht zu stark, aber sehr lange künstlich ventiliert, ehe das Eintreten der Apnoe geprüft wurde.

Die Zahlen haben ein bestimmtes Interesse. Der Kohlensäuredruck des venösen Blutes wird von Straßburger beim Hunde zu 5,4 Proz. angegeben. Bei künstlicher Atmung wird die Alveolenluft ähnlich der Ventilationsluft zusammengesetzt sein, und sie höchstens um wenig Kohlensäure, die ihr ja stets aus dem Blute zufließt, übertreffen. Nun kann man sich leicht vorstellen, daß bei Gemengen über 5,4 Proz. CO_2 die Apnoe nicht auftritt, weil die Kohlensäure des Blutes und der Gewebe sich nicht unter dienormale Spannung verringern kann, trotz stärkster Ventilation und bei normaler Kohlensäurespannung treten eben Atembewegungen ein.

Bei Gemischen unter 5,4 Proz. dagegen besteht ein Gefälle für die Kohlensäure auf dem Wege Gewebe—Blut—Lungenluft; es tritt eine Verringerung der Kohlensäure in den Geweben ein und damit wird das Tier für längere oder kürzere Zeit apnoeisch.

Diese Erklärung basiert völlig auf der Ansicht, daß die CO_2-Verminderung Ursache der Apnoe ist. Bewiesen wird dies aber, wie mir scheint, erst durch folgenden Versuch. Während der Dauer der Apnoe läßt man vorsichtig in eine Vene eine Na_2CO_3-Lösung einfließen. Es gelingt dadurch manchmal, die Apnoe bedeutend zu verlängern. Nicht immer, denn die Sodalösung kann vielleicht zufällig, ohne sich mit dem Blute völlig zu mischen, Herz odermi

sonst reizend wirken und die Apnoe aufheben. Die Lösung muß dem Blute isotonisch sein, denn stärkere Konzentration bewirkt ebenfalls Erregung. Dies erklärt vielleicht auch, weshalb Versuche von Frédéricq in dieser Richtung negativ ausgefallen sind.

Ich führe einen Versuch an: Kaninchen, 1,6 kg schwer, in tiefer Chloralnarkose. Vorsichtige Ventilation, stets drei Minuten lang. Apnoedauer 22, 22, 26 Sekunden. Nun werden während der Apnoe 4 ccm Na_2CO_3-Lösung in die Beinvene eingespritzt: 42 Sekunden Apnoe. Nach 5 Min. 28 Sekunden. Es werden wieder 4 ccm Sodalösung gegeben: 44 Sek. Apnoe. Nach 5 Minuten 30 Sek. Apnoedauer.

Diese Verlängerung der Apnoedauer durch Sodalösung kann wohl nur so gedeutet werden, daß das Blut durch seine stärkere Alkalität ein größeres Säurebindungsvermögen erlangt. Durch die vorausgehende Ventilation war die locker gebundene Kohlensäure entfernt und die vermehrten basischen Affinitäten können nun mehr CO_2, die sich während der Apnoe bildet, binden und dem Atemzentrum gegenüber unwirksam machen.

Ganz einfach ist dieser Vorgang wohl aber doch nicht. Offenbar spielt die Menge der aufeinander reagierenden Stoffe, $NaHCO_3$, Na_2CO_3 und H_2CO_3, eine Rolle. Denn sonst könnte man am selbständig atmenden Tiere die Atemgröße doch wohl durch Sodaeinspritzung herabsetzen. Versuche, die an Dreser-Jacobys Atemapparat im dieser Richtung angestellt wurden, fielen negativ aus.

Zwei Punkte scheinen mir noch die Ansicht, daß Apnoe durch CO_2 Verminderung bedingt sei, zu stützen. Erstens die von Head und Neander beobachtete Apnoe bei Ventilation mit Wasserstoff; dann die Beobachtung, daß das Blut apnoeischer Tiere tief venös gefärbt sein kann, wenn der erste Atemzug nach der Apnoe erfolgt. Beidemale besteht Apnoe, obwohl der O-Gehalt des Blutes unter der Norm ist.

Von dem, was wir bis jetzt über die Apnoe wissen, scheint vieles dagegen zu sprechen, daß O_2-Vermehrung ihre Ursache ist, nichts dagegen, daß CO_2-Verminderung im Blut Apnoe hervorruft. Vieles spricht direkt für diese letztere Ansicht.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Ueber das Verhalten des Digitoxins im Organismus.

Von

M. Cloetta und H. F Fischer

Während wir durch die Untersuchungen der letzten Jahre in weitgehender Weise unterrichtet worden sind, in welcher Art die Digitalis auf den Körper wirkt und wir durch die Ergebnisse dieser Forschungen in die Lage versetzt sind, die komplexe Wirkung, die uns therapeutisch so oft imponiert, in ihre einzelnen Komponenten zu zerlegen, so wissen wir über das Verhalten des Digitoxins im Tierkörper selber so gut wie gar nichts. Es sind verschiedene Gründe, die diesen Mangel unserer Kenntnisse vollauf erklären. Bis vor einigen Jahren war man ja überhaupt noch im Zweifel, welche Stoffe der Digitalisblätter als wirksam in Betracht kämen, und wenn auch diese Frage ganz definitiv in dem Sinne erledigt ist, daß nur das Digitoxin der Träger der spezifischen Wirkung sein kann, so waren damit die Schwierigkeiten für eine solche Untersuchung doch noch nicht beseitigt.

Bekanntlich ist das Digitoxin ein sehr stark wirkender Körper und wenn man daher den Verhältnissen nicht Gewalt antun wollte, so müßte man bei solchen Untersuchungen sich ebenfalls auf minimale Mengen des Giftes beschränken und damit waren selbstverständlich sehr hohe Anforderungen an die analytische Technik verbunden. Es mußten Methoden gefunden werden, die gestatteten, aus dem Geweben noch Mengen von 1 mg Digitoxin quantitativ wieder zu gewinnen und die so erhaltenen Spuren auf ihre Quantität auch richtig einzuschätzen. Die Erfüllung dieser Vorbedingung hat uns viel Zeit in Anspruch genommen, sie ist aber in befriedigender Weise gelöst worden. Allerdings sind die Methoden so umständlich und die Versuche so kompliziert, daß es fast unmöglich gewesen wäre für einen einzelnen Arbeiter, der Sache Herr zu werden und haben wir deshalb die Untersuchungen zu zweit ausgeführt.

Neben den Schwierigkeiten der Analyse bildete ein weiteres Hindernis in der Erforschung der chemischen Beziehungen des Digitoxins zu dem Organismus die Art des Präparates. Es stand bislang nur das kristallisierte Digitoxin zur Verfügung, das sich nur in 50 proz. Alkohol lösen läßt und mit einer solchen Lösung sind derartige Versuche fast gar nicht auszuführen, weil einerseits die spezifischen Wirkungen des Alkohols auf die Gewebe zu stark hervortreten, anderseits aber beim Verdünnen dieser alkoholischen Lösung durch die wässerigen Gewebssäfte voraussichtlich Ausfällung des Digitoxins eintreten wird, die dann speziell die topographisch-chemische Untersuchung im Körper fast illusorisch machen müßte. Wir haben deshalb die Gelegenheit benutzt, da uns im Digalen (Digitoxinum amorph. solub.) ein Körper vorlag, der in fast rein wässeriger Lösung zur Anwendung gebracht werden konnte und es beziehen sich denn auch alle im nachfolgenden mitgeteilten Versuche und Ergebnisse auf dieses Präparat. Es unterliegt aber wohl keinem Zweifel, daß die erhaltenen Resultate auch auf das kristallisierte Digitoxin und im fernern natürlich auch auf die folia Digitalis übertragen werden können. Ganz besonders anregend für uns war auch die Hoffnung, es möchte sich vielleicht auf dem ins Auge gefaßten biologisch-chemischen Weg ein Verständnis für die Frage der kumulativen Wirkung der Digitalis anbahnen lassen. Die kumulierende Aktion der Digitalis ist vielfach ein klinisches Axiom, aber uns scheint, man ist bei der Prüfung dieser Verhältnisse nicht immer genügend systematisch und kritisch vorgegangen. Es ist daher ein Verdienst von Fränkel[1]) gewesen, durch genaue Tierexperimente gezeigt zu haben, daß mit dem kristallisierten Digitoxin sich tatsächlich bei normalen Katzen die Erscheinung der Kumulation demonstrieren läßt und zwar, was der springende Punkt ist, unter Anwendung von Dosen, die einzeln verabreicht noch keine merkbare Wirkung hervorriefen. — Trotz einiger in neuerer Zeit auftretender Ansichten können wir also vorderhand daran festhalten, daß unter bestimmten Bedingungen therapeutisch kleine Gaben von kristallisiertem Digitoxin kumulative Wirkung veranlassen; auf welche Ursache aber diese Kumulation zurückzuführen sei, darüber konnte man nur Vermutungen äußern, von denen hauptsächlich zu nennen sind:

1. Besondere Anziehungskraft und Fixierungsfähigkeit des Herzens für das Digitoxin infolge besonderer chemisch-selektiver Verhältnisse.

1) Fränkel, dieses Archiv, Bd. 51.

2. Starke vertiefende Nachwirkung einer chemisch vorübergehenden Veränderung in funktioneller Hinsicht.

3. Unregelmäßige und verlangsamte Resorption der Präparate.

4. Langsame Ausscheidung derselben.

5. Große Widerstandsfähigkeit des Digitoxins im Organismus.

6. Eventuell Entstehung von Abbauprodukten mit spezifisch veränderter oder gesteigerter Giftwirkung.

Alle die erwähnten Möglichkeiten gaben uns auch die Richtung an, in denen die Versuche auszuführen waren und soll über den Verlauf derselben und die dabei erhaltenen Resultate im folgenden berichtet werden.

Methode.

Vorbedingung war die Möglichkeit des genauen Digitoxinnachweises in den verschiedenen Organen. Von mikrochemischer Reaktion mußte abgesehen werden, desgleichen auch von der Möglichkeit durch Kombination von Farbstoffen sich über die Lokalisierung des Digitoxins im Körper zu orientieren und es verblieb somit nur der direkte chemische Nachweis durch analytische Isolierung des Präparates. — Nach langen Vorversuchen hat sich folgende Methode am besten bewährt:

Die Organe werden, wenn sie sehr klein sind, unter Hilfe von Quarzsand und Ammonsulphat in einem Mörser zerstoßen, sonst in der Reibmühle zu einem feinen Brei zermahlen. Der so erhaltene Organbrei wird mit 50 proz. Alkohol nach Ansäuerung mit Essigsäure zum Kochen erhitzt, wobei zur Erzielung einer möglichst festen Koagulation des Eiweißes sich der Zusatz von etwas Ammonsulphat empfiehlt. Die filtrierten alkoholischen Auszüge werden reichlich gewaschen, auf ein kleines Volumen von Syrupkonsistenz eingedampft und dieser Rest mit Alkohol im Überschuß versetzt zur Ausfällung der Salze und gelösten Eiweißkörper und die entstandenen Niederschläge gut mit Alkohol ausgezogen. Die Auszüge werden bis zur Trockne eingedampft, und in 10 proz. Alkohol gelöst (womöglich nicht mehr als 20—30 ccm). Zu dieser Lösung werden einige Tropfen Ammoniak hinzugefügt und nun mehrmals mit Chloroform kräftig ausgeschüttelt. Die erhaltenen Cloroformauszüge werden zur vollständigen Trennung vom Wasser 24 Stunden stehen gelassen, durch ein Benzol-Filter filtriert, eingedunstet und der Rückstand zur Analyse verwendet, indem er in wechselnden Mengen Eisessig je nach der zu erwartenden Quantität von Digitoxin gelöst wurde. Die quantitative Abschätzung gestaltet sich dann folgendermaßen:

10 mg Digitoxin werden in 30 ccm Eisessig aufgelöst und in auner Flasche aufbewahrt (nicht länger als einen Monat); indem .nn je 3 ccm dieser Lösung mit einer Spur Eisenchlorid versetzt .d mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet werden, erhält an die charakteristische Kellersche Reaktion und es werden it dieser die jeweiligen Analysen-Ergebnisse verglichen. Natürlich uß man dabei variieren, je nach der Menge des Digitoxins, die an zu finden erwartet, denn die zur Untersuchung gelangende sessiglösung muß annähernd denselben Gehalt an Digitoxin be- :zen, wie die Kontrollösung. Auf diese Weise gelingt es, noch aterschiede bis zu + oder — 0,2 mg festzustellen. Nach dieser ethode konnten bei Kontrollprobeversuchen 2 mg Digitoxin, die in a Stücklein Muskelfleisch von 30 g eingespritzt worden waren, it einem Verlust von 5—10 Proz. wieder nachgewiesen werden. :i Verarbeitung größerer Organe oder des Urins mußten wegen r störenden Farbstoffe oder größerer Fettmengen Modifikationen ntreten, die am entsprechenden Orte erwähnt sind.

Läßt sich eine Ansammlung von Digitoxin im Herzen nach- eisen?

Diese Frage wurde als nächstliegende zuerst in Angriff ge- mmen. Als Versuchstiere dienten zunächst Frösche, und da das gebnis bei Anwendung eines einzelnen Tieres wegen der geringen enge von vornherein negativ ausfallen mußte, wurde ein Versuch it zehn Tieren gleichzeitig ausgeführt.

Versuch 1. 10 Frösche Rt. erhalten je 1 mg Digitoxin sol. in n Schenkellymphsack. Sämtliche Tiere wurden nach einer Stunde tötet. Die Herzen, die alle systolischen Stillstand zeigten, wurden rausgeschnitten und zusammen analysiert.

In den 10 Herzen wurde kein Digitoxin gefunden.

Dieses Resultat hat uns überrascht. Wenn auch nur 0,04 mg igitoxin im Herzen fixiert worden wären, so hätte dies in der nalyse zum Ausdruck kommen müssen. — Zur Erklärung des nega- ven Ausfalles dieses Versuches lag es am nächsten, anzunehmen, ıß eben alles Digitoxin im Tierkörper zersetzt worden sei, was ja i dieser kleinen Menge einer glykosidischen Substanz nicht ver- underlich wäre. — Zur Feststellung dieser Verhältnisse wurde lgender Versuch ausgeführt:

Versuch 2. 12 Frösche erhalten je 0,6 mg Digitoxin sol. in den Schenkellymphsack und werden nach einer Stunde getötet, die Herzen gemeinsam untersucht:

Kein Digitoxin gefunden.

Es werden nun von sämtlichen Froschleichen die Häute abgezogen (wegen der starken Pigmentierung) und die Körper in einer Reibemühle völlig zermahlen und der resultierende Fleischbrei analysiert.

Man erhält eine kräftige Digitoxinreaktion von 2 mg.

Versuch 3. 20 Frösche Rt. erhalten je 0,3 mg Digitoxin sol. in den Schenkellymphsack. Nach 1 1/2 Stunden werden die Tiere getötet; die 20 Herzen, gemeinsam untersucht, lassen kein Digitoxin erkennen. Die von der Haut befreiten Körper werden wiederum zermahlen und analysiert:

Starke Digitoxinreaktion.

Es scheint somit innerhalb der angewendeten kurzen Zeit von 1—1 1/2 Stunden das Digitoxin vom Frosch nicht nennenswert zerstört zu werden, anderseits aber scheint auch dasselbe sich nicht in besonderer Weise im Herzen zu akkumulieren. Da nun der Frosch zum Studium von Zerstörungsvorgängen kein besonders geeignetes Versuchstier bildet, wurden die Experimente an Warmblütern fortgesetzt.

Versuch 4. Weiße Ratte von 500 g Gewicht erhält 1 mg Digitoxin sol. subkutan. Nach 3 1/2 Stunden ist das Tier der Vergiftung erlagen; das Herz wird herausgeschnitten und analysiert:

Kein Digitoxin nachzuweisen

Es wird der Körper der Ratte zerkleinert, gemahlen und ebenfalls analysiert:

Schwache aber deutliche Digitoxinreaktion.

Da aber natürlich die im einzelnen Herzen allenfalls gefundene Digitoxinmengen für den Nachweis zu klein ist, wurde derselbe Versuch an sechs Ratten wiederholt.

Versuch 5. 6 Ratten erhalten je 0,6 mg Digitoxin sol., sie werden nach einer Stunde getötet. Die Untersuchung der 6 Herzen ergab kein Digitoxin, die Analyse der Körper ergab mindestens 1 mg Digitoxin.

Versuch 6. 2 Tauben erhalten, die eine 2, die andere 3 mg Digitoxin sol. subkutan. Innerhalb 40 Minuten erliegen sie der Vergiftung; die sehr kräftigen Herzen werden analysiert:

Es läßt sich kein Digitoxin nachweisen

Dagegen gelang der Nachweis in den beiden Tierkörpern; die ge-
ıdenen Mengen entsprachen je ca. 1 mg Digitoxin.

Aus den vorstehenden Versuchen kann man also zunächst an
hmen, daß bei Frosch, Ratte und Taube eine einmalige Vergiftung
der Dauer von höchstens 1 $^{1}/_{2}$ Stunden nicht zur Anhäufung nach-
eisbarer Mengen von Digitoxin im Herzen führt.

Mit Rücksicht auf die kumulative Wirkung muß aber auch die
ederholte Zufuhr in Betracht gezogen werden, da ja a priori auch
e Möglickeit bestand, daß erst nach und nach eine Anreicherung
s Giftes im Herzen stattfinden könnte. — Die diesbezüglichen Ver-
che werden ebenfalls an Ratten ausgeführt.

Versuch 7. Ratte bekommt am 26. V. 0,2, am 27. V. 0,2, am
. V. 0,2, am 31. V. 0,4, am 1. VI. 0,8 mg Digitoxin. Eine Stunde
äter wurde sie getötet:

Herzbefund negativ, im Körper ca. 0,8 mg Digitoxin.

Versuch 8. Ratte erhält am 31. V. 0,2, am 1. VI. 0,25, am
VI. 0,3, am 3. VI. 0,4, am 4. VI. 0,6 mg Digitoxin. Es stellen
h Krämpfe ein, die Hinterbeine werden paretisch. Am 6. VI. Er-
lung, 0,8 mg Digitoxin: Wiederauftreten der Krämpfe und Parese,
magerung.

Am 7. VI. 1,0 mg: andauernde Krämpfe, Nachschleppen der
nterbeine.

Am 8. VI. 1,2 mg: Exitus 2 Stunden später, Herzbefund ist ne-
tiv, Körper ca. 1 mg.

Nach diesen Untersuchungen scheint zunächst bei Ratten, auch
i wiederholter Zufuhr, eine nennenswerte Aufstapelung des Giftes
cht stattzufinden.

Um aber auch bei größeren Säugetieren die einschlägigen Ver-
ltnisse festzustellen, wurden zwei Versuche an einem Kaninchen
d einem Hund ausgeführt.

Versuch 9 Kaninchen, 2000 g, erhält 3 mg Digitoxin sol. in
isseriger Lösung intravenös:

Nach einer Stunde schwere Vergiftungserscheinung, der das Tier
ich erliegt. Die Untersuchung des Herzens ergab ein negatives Resultat.

Versuch 10. Hund von 8 Kilo erhält 6 mg Digitoxin sol. in
isseriger Lösung intravenös:

Nach 1 $^{1}/_{2}$ Stunden stirbt das Tier, die Analyse des Herzens ergibt
ı negatives Resultat.

Diese zehn Experimente scheinen zunächst zu beweisen, daß bei der einmaligen und auch bei wiederholter, sehr schweren Digitoxinvergiftung sich bei keinem der untersuchten Tiere: Frosch, Ratte, Taube, Kaninchen, Hund Digitoxin im Herzen nachweisen lasse, obwohl gerade bei den zwei letzten Versuchen doch ganz ansehnliche Mengen des Giftes zur Verwendung kamen. Die Erklärung für dieses Verhalten kann nicht darin gesucht werden, daß das Digitoxin völlig im Körper zerstört werde, denn die Analyse des Gesamtorganismus ergab stets noch einen Digitoxingehalt, der allerdings nicht genau den einverleibten Mengen entsprach, eine Forderung, die aber ernstlich niemand stellen wird. — Der negative Herzbefund läßt sich unseres Erachtens daher auf zwei Arten erklären:

Entweder wird das Digitoxin, das an die Herzmuskelzelle fixiert ist, bei seiner Einwirkung daselbst auch zerstört, oder es genügen eben so minimale Mengen Digitoxin zur Auslösung der Vergiftung, daß der Nachweis eine Unmöglichkeit ist.

Trifft der erstere Fall zu, so wäre dies als ein Beweis dafür anzusehen, daß an der Stätte der Einwirkung — und offenbar nur an dieser — die Zerstörung des Medikaments stattfindet und es wäre dann erst wieder erneut in Betracht zu ziehen, bis zu welchem Grade das Herz ein selektiv-anziehendes Vermögen für das Gift besitzt und wie es sich in dieser Hinsicht von den übrigen Organen unterscheidet.

Trifft der zweite Fall zu, so haben wir es mit einer pharmakologisch ebenfalls sehr interessanten Erscheinung zu tun, für die dann auch die Einführung einer erklärenden Benennung nötig ist.

Wir verhehlten uns nicht, daß die Beantwortung dieser beiden Fragestellungen große Anforderungen an die Experimentier-Technik stellen werde und wir haben auch mit einer Unmenge von Arbeit und resultatlosen Ergebnissen diese Voraussetzungen bestätigt gefunden. Schließlich ist es aber uns doch gelungen, mit einiger Sicherheit obige Fragen beantworten zu können.

Zunächst haben wir also versucht, ein Urteil darüber zu gewinnen, ob die Herzmasse eine besondere Fähigkeit, das Digitoxin zu fixieren, besitzt. Wir prüften dies in der Weise, daß wir die Organe frisch getöteter Tiere zerrieben und den Brei mit einer Lösung von Digitoxin schüttelten, dann zentrifugierten und sowohl im Sediment wie im Serum das Digitoxin bestimmten.

Versuch 11. Hund durch Erschießen getötet. Von Herz und Leber werden je zweimal 10 g Organbrei in Zentrifugiergläser gebracht,

t warmer 8 °/oo. NaCl-Lösung versetzt und auf jedes Glas 1,5 mg gitoxin zugegeben. Die Gläser werden 5 Minuten kräftig durchge-ıüttelt und sofort abzentrifugiert.

Die Höhe der Niederschläge verhält sich zur Höhe des Serums : 2 : 6. Es werden gefunden:

Herzniederschlag 1	0,5	mg	Digitoxin
Herzniederschlag 2	0,4	=	=
Herzserum 1 . .	0,9	=	=
Herzserum 2 . .	1,0	=	=
Leberniederschlag 1	0,3	=	=
Leberniederschlag 2	0,4	=	=
Leberserum 1 . .	1,2	=	=
Leberserum 2 . .	0,9	=	=

Derselbe Versuch wurde wiederholt, dabei das Schütteln etwas ıger fortgesetzt.

Versuch 12. Herz und Hirn eines frisch getöteten Hundes zer-ıhlen, je zweimal 10 g in 4 Zentrifugiergläschen gebracht und mit /oo. NaCl-Lösung aufgefüllt, der je 2 mg Digitoxin zugegeben waren. e Gläschen werden bei 37° Celsius 20 Minuten lang geschüttelt und nn zentrifugiert.

Die Höhe der Niederschläge verhalten sich zur Höhe des Serums e 2 : 6.

Herzserum 1 . . .	1,2	mg	Digitoxin
Herzniederschlag 1	0,6	=	=
Herzserum 2 . . .	1,2	=	=
Herzniederschlag 2	0,5	=	=
Hirnserum 1 . . .	1,4	=	=
Hirnniederschlag 1	0,3	=	=
Hirnserum 2 . . .	1,2	=	=
Hirnniederschlag 2 .	0,5	=	=

Es wurde nun ein Versuch mit größeren Mengen Herzsubstanz ısgeführt, um zu sehen, ob die vom Herzen absorbierte Menge ıtsprechend anwachse.

Versuch 13. Vom Herzen eines frisch getöteten Hundes werden) g in einem Zentrifugierglas abgewogen und 2 mg gelöstes Digitoxin 40 ccm NaCl-Lösung zugegeben, zehn Minuten geschüttelt und dann ıntrifugiert.

Die Höhe des Niederschlages verhält sich zum Serum wie 3 : 6; ɜfunden:

Herzserum . .	1,0	mg	Digitoxin
Herzniederschlag	0,8	=	=

Um noch festzustellen, ob die Dauer des Kontaktes einen ausschlaggebenden Einfluß auf die Absorption ausübt, wurde genau derselbe Versuch wiederholt, aber 30 Minuten das Gläschen bei 37° Celsius geschüttelt.

Die Höhe des Niederschlages verhält sich zum Serum wieder wie 3 : 6; gefunden:

Herzserum . . 0,8 mg Digitoxin
Herzniederschlag 1,0 „ „

Lebersubstanz, 20 g, genau so behandelt:

Leberserum . . 0,7 mg Digitoxin
Leberniederschlag 1,2 „ „

Derselbe Versuch wurde nun mit einer stark verlängerten Kontaktdauer ausgeführt.

Versuch 14. Leber- und Herzbrei in der Menge von je 20 g + 2 mg Digitoxin gelöst in 40 ccm 8 ‰. NaCl-Lösung, vier Stunden lang im Wasserbad unter zeitweiligem Umschütteln gehalten, dann zentrifugiert.

Höhe des Herzniederschlages zum Serum wie 3 : 6; gefunden:

Herzserum . . 0,6 mg Digitoxin
Herzniederschlag 1,2 „ „

Höhe des Leberniederschlages zum Serum wie 4 : 5; gefunden:

Leberserum . . 0,6 mg Digitoxin
Leberniederschlag 1,3 „ „

Es geht aus den sämtlichen erwähnten Versuchen deutlich hervor, daß die Herzsubstanz ein zwar geringes, aber doch deutliches Vermögen besitzt, Digitoxin anzuziehen und daß die Quantität des absorbierten Giftes proportional zunimmt mit der Menge der verwendeten Gewebssubstanz, sowie mit der Zeit der Einwirkung. Genau dasselbe Verhalten — und das ist für die Frage der Kumulierung von einer gewissen Bedeutung — zeigen aber auch andere Organe, speziell die Leber.

Wir haben im fernern noch versucht, die Frage der Absorption des Digitoxins vom physikalischen Standpunkt aus zu prüfen. Es ist ja eine jetzt vielfach akzeptierte Anschauung geworden, wonach nur solche Substanzen in die Zellen einzudringen vermögen, die in Fetten löslich sind und versuchten wir zur Ergänzung der Zentrifugierversuche noch in möglichst einfacher Anordnung diese Frage zu prüfen. — Es hat die Feststellung dieser Verhältnisse hier vielleicht besondere Bedeutung, da der Herzmuskel wesentlich mehr ätherlösliche Substanz enthält, als z. B. der Skelettmuskel.

Versuch 15. 50 mg Digitoxin sol. werden gelöst in 5 ccm Alkohol + 45 ccm Wasser, und diese Lösung im Scheidetrichter mit 50 ccm

livenöl 15 Minuten lang stark geschüttelt. Nachdem eine Klärung ngetreten, werden von der wässerigen Schichte 25 ccm abgelassen, ɜrdunstet und der Rückstand gewogen. Wiedergefunden:

24 mg Digitoxin.

Es besitzt also das Digitoxin keine Neigung aus der wässerigen ösung in Ol überzugehen, und darf daraus vielleicht auch der chluß gezogen werden, daß das Nervensystem keine besondere .ufnahmefähigkeit für das Gift besitzt.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der letzten Zentrifugierersuche mit zunehmender Absorption bei Ausdehnung der Kontaktauer haben wir nun die Versuche am lebenden Körper nochmals 'iederholt unter Anwendung einer viel längeren Vergiftungsdauer, a die Versuche an Ratten ja nur bis zu 1½ Stunden ausgedehnt 'orden waren.

Versuch 16. 6 Ratten erhalten zusammen 4,5 mg Digitoxin. 'ach 5 Stunden zeigen sie starke Vergiftungserscheinungen, bestehend ı spastischen Erscheinungen und Sträubung der Haare. Die Tiere erden mit Chloroform getötet, die Herzen herausgeschnitten und ana'siert; gefunden:

0,6 mg Digitoxin, also ca. 0,1 mg pro Tier.

Es ist somit ca. $^{1}/_{7}$ der injizierten Menge im Herzen aufge)eichert worden, eine Zahl, die natürlich bei weitem die quantitiven Verhältnisse vom Herz zum Körper überschreitet. Es würde ies also in Übereinstimmung mit den Zentrifugierveruchen dafür sprechen, daß dem Herzen ein deutliches nziehungsvermögen für Digitoxin zukommt, daß sich asselbe aber nur sehr langsam geltend macht.

Wenn nun auch die ersten Versuche, betreffend den Nachweis ɜs Digitoxins im Herzen ganz negativ ausfielen, so ist a priori dies)ch noch kein Beweis dafür, daß nicht nennenswerte Mengen des iftes einmal dort gewesen, aber dem Nachweis durch Zerstörung ıtgangen sind. — Wir müssen doch immer bedenken, daß ja die iere in den ersten Versuchen der Vergiftung unterlegen sind und otzdem nichts im Herzen gefunden wurde. Gerade mit Rücksicht ıf die elektive Wirkung des Giftes am Herzen muß man sich nstlich die Frage vorlegen, ob nicht gerade der Herzmuskel als ıs einzige Organ, an dem sich die wesentliche Wirkung abspielt, ıch die Fähigkeit besitzt, das Gift zu zerstören.

Der positive Ausfall des Versuchs No. 16 kann auch so geɜutet werden, daß das Herz bei bereits bestehender schwerer Verftung wohl das Digitoxin an sich zu ziehen, aber nicht wieder zu

zerstören vermag. Es mußte also das Verhalten des Digitoxins mit Rücksicht auf allfälligen Abbau untersucht werden.

Zunächst versuchten wir in verschiedener Weise durch Protoplasma in vitro das Digitoxin zu zerstören und in zweiter Linie versuchten wir dann bei vergifteten Tieren die Ausscheidung des Digitoxins festzustellen.

Versuch 17. Hund durch Erschießen getötet. Herz, Leber, Muskel zermahlen und je 10 g in Kölbchen mit 50 ccm 9‰ NaCl-Lösung + 2 Tropfen einer 10 proz. Na_2CO_3-Lösung fein verteilt, dann je 1 mg gelöstes Digitoxin zugefügt. Die Kölbchen werden 25 Minuten bei Körpertemperatur gehalten, zeitweilig kräftig durchgeschüttelt zur Aufnahme des nötigen Sauerstoffs (es war natürlich bei allen Organen auch Blut vorhanden). Eines der Kölbchen mit Herzsubstanz wurde zuerst bei — 8° vollständig durchfroren und dann nachträglich ebenfalls bei Körpertemperatur geschüttelt. Der Inhalt der Kölbchen wurde analysiert, wiedergefunden:

Herz (zuerst durchfroren):	1 mg Digitoxin
Herz (normal) . . . . . . :	1 mg "
Muskel . . . . :	0,9 mg "
Leber . . . . :	0,8 mg "

Berücksichtigt man, daß die Vergiftung bei Injektionen nach Ablauf von 25 Minuten schon sehr schwer sein kann und trotzdem eben nichts im Herzen gefunden wird, so dürfte eigentlich diese Zeit bei direktem Zusammenbringen von Gift und Gewebe zur Zerstörung ebenfalls genügen, falls die Zerstörung die Ursache des fehlenden Nachweises des Digitoxins wäre. Immerhin war noch festzustellen, ob bei längerer Kontaktdauer nicht doch eine Zersetzung stattfindet, da man ja die Intensität dieser Vorgänge in vitro nicht gleich setzen kann mit denen im lebenden, normalen Körper.

Versuch 18. Hund durch Erschießen getötet. Herz und Leber fein zermahlen, je 10 g in ein Kölbchen gebracht, Na_2CO_3 zugefügt und je 1 mg Digitoxin in 100 ccm 9‰ NaCl-Lösung zugegeben. Die Kölbchen wurden im Wasserbad bei 38° Celsius unter häufigem Umschütteln während 5 Stunden mit Sauerstoff durchleitet, dann wurde der Inhalt der Kölbchen in gewohnter Weise analysiert; wiedergefunden:

Herz:	1 mg Digitoxin
Leber:	0,8 mg "

Versuch 19. Hund durch Erschießen getötet. Hirn und Leber je 10 g fein zermahlen in Kölbchen gebracht, Zusatz von je 1 mg Digitoxin und im übrigen genau wie oben verfahren; wiedergefunden:

Hirn:	0,9 mg Digitoxin
Leber:	0,8 mg "

Berücksichtigt man die kleine Menge von Digitoxin, die bei den Versuchen verwendet wurde, so ist man berechtigt, von einer erheblichen Resistenz des Digitoxins gegen Zerstörung durch isoliertes Gewebe zu sprechen. — Immerhin wollten wir noch feststellen, wie andere oxydative Einflüsse sich dem Gift gegenüber verhalten. Da wir zufällig die Beobachtung gemacht hatten, daß Morphin in reinem Wasser mit H_2O_2 zusammengebracht, sich nach und nach selbst oxydiert, so kontrollierten wir denselben Vorgang auch beim Digitoxin unter Anwendung von 2 mg Digitoxin, gelöst in 1 ccm Alkohol + 20 ccm Wasser + 1 ccm H_2O_2. Es zeigte sich aber, selbst bei zehntägigem Stehen, nicht die geringste Veränderung, und dieser Befund änderte sich auch nicht, wenn den Lösungen eine Spur Na_2CO_3 zugesetzt wurde. Um die Sauerstoffübertragung noch mehr zu erleichtern, haben wir Gewebebrei zugefügt; je 2 mg Digitoxin in 10 ccm 9‰.NaCl-Lösung + 1 ccm Alkohol wurden mit 10 g zerkleinerter Herz- und Lebersubstanz zusammengebracht und zu dieser Mischung je 0,3 ccm H_2O_2 zugesetzt. Es fand in den verschlossenen Gefäßen eine kräftige Sauerstoffentwicklung statt, und es wurde diese Probe verschieden lange Zeit, von 5—24 Stunden, im Brutschrank stehen gelassen und dann aus dem Organbrei das Digitoxin in üblicher Weise wieder analysiert. Bei allen vier auf diese Art ausgeführten Versuchen war das Resultat in punkto Zerstörung ganz negativ. —

Da der oxydative Einfluß des H_2O_2 ganz enorm gesteigert werden kann durch Zusatz kleiner Mengen Eisensulphat, so wurde auch ein derartiger Versuch ausgeführt, indem 10 mg Digitoxin in 20 ccm Wasser + 1 ccm Alkohol gelöst, mit 1 ccm H_2O_2 versetzt, und eine Spur Eisensulphat hinzugefügt wurde. Aus der wohlverschlossenen Lösung wurde am zweiten Tage eine Probe entnommen, es zeigte sich keine Zerstörung. Am fünften Tage wieder eine Probe genommen, abermals keine Zerstörung; erst am zehnten Tage konnte eine Abnahme von etwa 30 Proz. des Digitoxingehaltes konstatiert werden.

Wir müssen also annehmen, daß das Digitoxin oxydativen Vorgängen im Tierkörper gegenüber recht resistent sein kann. Bei der glykosidischen Natur des Digitoxins mußte aber auch die fermentative Spaltung in Betracht gezogen werden. — Nun ist ja leider die Auswahl der Fermente für Versuche in vitro nicht groß und mußten wir uns mit der Anwendung des Emulsins begnügen. Es wurde nun jeweils 2 mg Digitoxin in 20 ccm Wasser + 0,5 ccm Alkohol gelöst, mit verchiedenen Mengen Emulsin in schwach alkalischer Lösung zu-

sammengebracht und diese Gemische 24 Stunden im Brutschrank gelassen. Dann waren die Lösungen ausgekocht und durch Ausschütteln mit Chloroform das Digitoxin gewonnen und analysiert. — In vier derartigen Versuchen ließ sich keine Zerstörung des Digitoxins erkennen. Um aber auch noch die Einwirkung des Fermentes in Gegenwart von lebendem Protoplasma zu prüfen, wurden die vorigen Versuchsreihen kombiniert, indem zu Organbrei von Herz und Leber je 0,3 ccm H_2O_2 und etwas Emulsin hinzugegeben, und dieses Gemenge dann ebenfalls 24 Stunden im Brutschrank gehalten wurde. Bei der Analysierung der Proben ergab sich wiederum nicht die geringste Zerstörung an Digitoxin.

Da einzelne Glykoside durch Invertin leichter gespalten werden, als durch Emulsin, so wurden je 8 mg Digitoxin sol. in 1 ccm Alkohol + 15 ccm 7 ‰ . NaCl-Lösung gelöst und die eine Lösung mit einem Tropfen Essigsäure angesäuert. Zu jeder Portion wurde dann zerriebene frische Hefe zugefügt und gut verschlossen 48 Stunden im Brutschrank unter jeweiligem Umschütteln digeriert. Beide Flüssigkeiten ließen auch nicht den geringsten Verlust an Digitoxin erkennen.

Zur endgültigen Entscheidung mangelte aber noch der Versuch am lebenden Tier. Allerdings hatten wir schon in den Versuchen Nr. 2—8 nachgewiesen, daß in den Körpern von Tauben, Ratten und Fröschen bei der akuten Vergiftung das Digitoxin wieder aufzufinden sei. Da aber diese Befunde sich ja nur auf einen willkürlich gewählten Zeitpunkt beziehen, so war damit noch nicht gesagt, daß dieselben Verhältnisse existieren, wenn die Vergiftung mit nicht allzu großen Dosen erfolgt und der Verlauf in natürlicher Weise sich selbst überlassen bleibt. Um auch unter diesen Umständen die allfällige Zerstörung des Digitoxins zu prüfen, war man auf den Nachweis der Ausscheidung desselben angewiesen. Über den Ort dieser Ausscheidung weiß man gar nichts; nur war uns von vornherein klar, daß eine Analysierung des Kotes auf Spuren von Digitoxin ein Ding der Unmöglichkeit sei, und daß daher nur die Prüfung des Urins in Betracht kommen könne.

Es war also zunächst festzustellen, auf welche Weise Digitoxin aus dem Urin wieder zu gewinnen sei. — Nach einer Reihe von Vorversuchen schien uns die nachfolgende Methode die zuverlässigsten Resultate zu geben:

Der Urin wird bei ganz schwach alkalischer Reaktion bis zu Syrup eingedampft und der warme Rückstand mit der fünffachen Menge absoluten Alkohols kräftig durchgemischt und zu dieser alko-

holischen Lösung noch Chloroform und Benzol zugegeben in ungefähr derselben Menge wie der Alkohol, dann wird die dunkelbraune Lösung mit Bleiessig versetzt bis die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit nur noch hellgelb gefärbt erscheint. Es wird abfiltriert, mit Alkohol-Chloroform-Benzol-Mischung 5 : 1 : 1 nachgewaschen, im Filtrat durch H_2S das Blei entfernt, und dieses selbst dann bis zu Syrup eingedampft. Der Rückstand wird mit warmem 10 proz. Alkohol aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Chloroform-Benzol 3 : 1 gut ausgeschüttelt. Falls diese Auszüge noch stark gefärbt sind, so werden sie mit ganz reiner, weißer, frisch geglühter Argilla behandelt. Mit dem eingedunsteten Rückstand der Lösung wird dann die Reaktion ausgeführt.

Nach der erwähnten Methode wurden von 2 mg Digitoxin, welche 500 ccm Urin zugesetzt worden waren, 1,5 mg wieder gewonnen, also ca. 75 Proz.; ein besseres Resultat war in Anbetracht der schwierigen Analyse nicht zu erhalten. — Zuerst war nun festzustellen, ob und wie schnell das Digitoxin im Urin ausgeschieden werde.

Versuch 20. Kaninchen, 2000 g, bekommt 4 mg Digitoxin intravenös; 1/2 Stunde später durch Verbluten getötet. Herz und Harn untersucht, beide negativ.

Versuch 21. Kaninchen, 2300 g, bekommt 3 mg intravenös. Nach 4 Stunden durch Verbluten getötet. Urin: schwache Reaktion, ca. 0,3 mg.

Nach diesen Versuchen zu schließen, wird jedenfalls das Digitoxin nicht schnell ausgeschieden, und haben wir einen Versuch mit längerer Dauer und sukbutaner Injektion angeschlossen.

Versuch 22. Kaninchen, 2200 g, erhält am 20. VI. 1 mg subkutan, am 21. VI. 1 mg subkutan, am 22. VI. 1,3 mg subkutan. Der über Chloroform bis zum 23. VI. aufgefangene Urin wird analysiert; wiedergefunden:

0,8 mg Digitoxin.

Es scheint demnach ein Teil des Digitoxins jedenfalls durch den Urin zur Ausscheidung gebracht zu werden, aber diese Ausscheidung geht offenbar langsam vor sich. Bei der großen Schwierigkeit der Urinanalyse war es aussichtslos, den Termin des Eintretens der Ausscheidung genau festzustellen, da es sich ja in diesem Falle nur um ganz geringe Mengen handeln konnte.

Dagegen war noch eine weitere Frage in Erwägung zu ziehen; nach den Untersuchungen von Faust[1]) und Cloetta[2]) bei chronischer Morphium-Vergiftung wird das Morphin im Organismus zerstört, was bei der akuten Vergiftung nicht der Fall ist. Es lag nahe, das Digitoxin auch in dieser Hinsicht zu kontrollieren. Es stand uns ein Kaninchen zur Verfügung, das seit 3 Monaten mit Digitoxin behandelt wurde, indem es jeden Tag, anfänglich 0,2 mg und zuletzt 0,6 subkutan erhalten hatte. Mit diesem Tier wurde ein dem obigen analoger Versuch ausgeführt.

Versuch 23. Das vorbehandelte Tier erhält am 27. VI. 1 mg subkutan, am 28. VI 1,2 mg, am 29. VI. 1,5 mg Digitoxin. Der Urin, wie oben, bis zum 30. VI. aufgefangen, ergibt 1 mg Digitoxin. Es scheint also bei der chronischen Vergiftung keine wesentliche Vermehrung der Zerstörung aufzutreten.

Wir haben auch versucht, eine neue Form der Digitoxintherapie in den Kreis unserer Untersuchungen einzubeziehen: die intravenöse Injektion.

Bis vor kurzem hat man sich vor dieser Anwendungsform gescheut, und es war diese Zurückhaltung auch gerechtfertigt durch die Art der Präparate, da ihre intravenöse Injektion zu gewagt erscheinen mußte. Es ist deshalb ein bleibendes Verdienst von Kottmann[3]) gewesen, als erster diesen Schritt gewagt zu haben unter Anwendung des Digalens. Daß gerade bei Digitalis, mit ihrem langen Latenzstadium, die direkte Einverleibung einen besonderen Wert hat, liegt auf der Hand und haben die zahlreichen Nachprüfungen der Kottmannschen Versuche die Momentanwirkung auch allseitig bestätigt; uns interessieren hier hauptsächlich die Dosierungsverhältnisse bei dieser Einverleibung. Im allgemeinen ist die intravenöse Dosis kleiner als die per os oder subkutan gereichte und so hat auch Kottmann anfänglich nur mit ganz kleinen Dosen von 0,3 mg operiert, aber nichts dabei erzielt, bis er die Dosen über 1 mg steigerte und sogar bis auf 4,5 mg pro dosi ging. Daß bei so hohen Dosen keine Vergiftungserscheinungen auftraten, ist gewiß in hohem Grade befremdlich, wenn man bedenkt, daß bei der subkutanen Injektion eine Dosis von 0,3 mg bereits genügt, um den therapeutischen Effekt zu erzielen. Zur Klärung dieser aus dem allgemeinen Rahmen fallenden Tatsache haben wir in einer

1) Faust. dieses Archiv, Bd. 44.
2) Cloetta, " " " 50.
3) Kottmann, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 56.

eihe von Experimenten das Verhalten des Digitoxins bei intra- nöser Injektion verfolgt und sind dabei, unter Herbeiziehung der üher erhaltenen Resultate zu einer befriedigenden Erklärung gelangt.

Versuch 24. Kaninchen 2650 g, erhält 5 mg Digitoxin intravenös. ach 20 Minuten wird die Atmung aussetzend, ab und zu Krämpfe, ls unregelmäßig; das Tier wird verblutet und die verschiedenen rgane, sowie das Blut sofort analysiert. Wiedergefunden:

Herz = nichts
Blut = ca. 1 mg
Leber = 0,5 mg
Harn = nichts
Hirn = nichts.

Versuch 25. Kaninchen 2500 g, bekommt langsam 5 mg Digitoxin travenös; 30 Minuten nach der Injektion ist der Puls von 280 auf 0 gesunken, nach weiteren 30 Minuten auf 110, sehr unregelmäßig, hwach, Atmung aussetzend; Tier verblutet und die verschiedenen ewebe analysiert.
Wiedergefunden:

Herz = nichts
Blut = Spuren
Leber = 0,8 mg
Harn = 0,4 mg.

Versuch 26. Hund von 10 k bekommt langsam 7 mg Digitoxin travenös; 15 Minuten später verblutet.

Im Herzen kein Digitoxin
im Blut = 1,5 mg.

Versuch 27. Hund von 8 Kilo bekommt 6 mg Digitox. intra- enös; 20 Minuten später Selbstausspülung mit Kochsalzlösung. Die nze Blutmenge wird analysiert.

Wiedergefunden = 3 mg
Herz = nichts.

Versuch 28. Hund von 7 k erhält 5 mg intravenös; 1 Stunde 0 Minuten nachher verblutet, mit gleichzeitiger Ausspülung, Blut in alsaurem Ammon aufgefangen, ergibt 3 mg

Herz = nichts
Leber = 0,8 mg.

In diesen Versuchen fällt vor allem auf, daß im Herzen kein igitoxin gefunden wird, trotzdem die Vergiftung sich stellenweise einer fast letalen ausgebildet hatte; es stimmt dies vollkommen it unseren früheren Ergebnissen.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, weshalb bei der intravenösen Injektion viel größere Dosen genommen werden können und auch müssen, so kann man ungefähr folgenden Erwägungen Raum geben:

Nach unseren Befunden besitzt das Herz eine deutliche, aber nur langsam in Aktion tretende Fixierungsfähigkeit für das Digitoxin und scheint diese Fähigkeit offenbar mit der Leber zu teilen. Es verschwindet dementsprechend auch das Gift nicht so schnell aus dem Blute wie das z. B. bei Morphin der Fall ist. Daß meist kleine Mengen Digitoxin in der Leber gefunden werden, will nicht etwa sagen, daß die Leber eine größere Anziehungskraft für Digitoxin besitzt, sondern es erklärt sich das einfach aus der größeren Masse dieses Organes, die ja die des Herzens um das vielfache übertrifft. Wenn nun aber die charakteristischen Erscheinungen sich doch in der Hauptsache nur am Herzen abspielen, so muß zur Erklärung hierfür der Begriff der höheren Giftempfindlichkeit eingeschaltet werden. Wenn wir einem Menschen Digitalis intern geben, so findet zunächst sicher eine langsame Resorption statt; es treten kleinere Mengen Digitoxin während längerer Zeit sukzessive ins Blut über und werden von dort aus auch wieder langsam an die Organe, speziell Herz und Leber, abgegeben. Es findet wohl eine Einwirkung auf das giftempfindliche Herz statt, aber diese ist zunächst zu gering, um eine meßbare Funktionsänderung zu bedingen. Erst wenn auf diese Weise Reiz um Reiz langsam einwirkt, kann es nach und nach zu einer stärkeren Funktionsänderung kommen, wobei offenbar nicht die Ansammlung möglichst großer Mengen des Giftes im Herzen in erster Linie das maßgebende ist, sondern die Summation dieser Reize, was wir daraus schließen dürfen, daß die schwersten Vergiftungen bestehen können, ohne daß es gelingt Digitoxin, im Herzen nachzuweisen. Das Gift wird nach einiger Zeit, vielleicht primär aus dem Blut zum Teil, oder sekundär erst wieder aus den Organen — insofern es nicht zerstört worden — durch die Nieren zur Ausscheidung gebracht. Geben wir nun eine gewöhnliche kleine Dosis intravenös, so ist die Reizwirkung zu schwach um sofort einen Erfolg auszulösen, die Reizfolgen aber zu kurz, da das Gift auch in anderen Organen fixiert wird und dann bald wieder seine Ausscheidung beginnt. Wir müssen daher, um nennenswerte Erfolge zu erzielen, zu Dosen greifen, durch welche das Herz einen Reiz erleidet, der in Parallele gesetzt werden kann mit der Summe der sich stetig wiederholenden Einwirkungen. In dieser Hinsicht dürfte die Erklärung keine besonderen Schwierig-

keiten machen, mehr dagegen der Umstand, daß nachträglich in den Kottmannschen Versuchen nicht eine starke Vertiefung der Wirkung am Herzen eingetreten ist. Aber auch hier muß eben die erwähnte Auffassung herangezogen werden, daß die Summation der Reize, wie sie die langsame Resorption ermöglicht, quantitativ eine ganz andere Wirkung ausübt, als auch ein viel intensiverer, aber nur kurze Zeit andauernder Reiz; man könnte hierbei auf die Verhältnisse bei der Bleikolik hinweisen. Das auf seiner Passage durch das Herz nicht fixierte Digitoxin (was wohl entsprechend der langsamen Fixierung der größte Teil sein dürfte), wird dann voraussichtlich von der Leber und vielleicht noch anderen Organen gefesselt und entgeht damit der vertiefenden Wirkung auf das Herz. Nebenbei müssen wir auch noch daran erinnern, daß die Ausscheidung bei der Injektion viel rascher vor sich gehen wird und wohl schon nach längstens 24 Stunden beendigt ist. Konform dem oben Stehenden ergibt sich, daß aller Wahrscheinlichkeit nach eine gewisse indifferente Zone besteht, innerhalb welcher eine Änderung der Dosis bei der intravenösen Injektion keine wesentlichen Änderungen der Wirkung bedingen würde, diese Zone dürfte sich von 1—3,5 mg erstrecken; unterhalb dieser Grenze ist die kurz dauernde Reizwirkung zu schwach, als daß sie mit langen wiederholten Minimalen sich punkto Wirkung messen könnte; oberhalb 3,5 mg muß man doch riskieren, den Reizgrad zu erreichen, wo es zu einer direkten Schädigung des Organes kommen könnte. Es hätte dies zur praktischen Konsequenz, daß es meist keinen Zweck hat, mehr wie 2 mg zu injizieren.

Bei den Versuchen zur Klärung der kumulativen Wirkung wurde anfangs auch die Möglichkeit genannt, daß durch Abbauprodukte eine verlängerte Wirkung hervorgerufen werden könnte. Es würde sich dabei unseres Erachtens hauptsächlich um die zentralen Erregungssymptome handeln, die sich durch Erbrechen, starke Vagusreizung, Reizerscheinungen am Optikus äußern. Von den Zersetzungsprodukten hat Schmiedeberg[1]) das Toxiresin erhalten beim Kochen mit Mineralsäuren, Kiliani[2]) einen kristallinischen Körper, das Digitoxigenin, über dessen Wirkungen nichts bekannt ist, während Schmiedeberg das Toxiresin als ein Konvulsivgift bezeichnet.

Wir haben durch langandauernde Einwirkung von HCl auf konzentrierte alkoholische Lösung in der Kälte ebenfalls die Zer-

1) Schmiedeberg, dieses Archiv, Bd. 3.

2) Kiliani, Arch. d. Pharmacie. Bd. 233. 1895.

setzung versucht; bei Wasserzusatz entsteht dann sofort eine stärkere Trübung und scheiden sich harzige Flocken aus, die mit Äther ausgeschüttelt werden können. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge zur Trockne eingedampft, ergeben einen gelben Rückstand, der in Wasser unlöslich, sehr leicht löslich in Alkohol, Choroform und Äther ist. Wird die alkoholische Lösung mit Wasser versetzt und zur Trockne eingedampft, so hinterbleibt die Substanz in perlmutterartig glänzenden Schuppen. Bei Anwendung der Kellerschen Reaktion entsteht ein dem Digitalinum verum sehr ähnlicher roter Ring. Wir haben mit dieser Substanz Versuche ausgeführt und nach Einsicht der Arbeit von Perrier[1]) könnten wir keine bessere Beschreibung unserer Resultate geben, als wie sie in der Perrierschen Mitteilung niedergelegt ist. Speziell der Opisthotonus war auch uns bei der Wirkung ganz besonders aufgefallen und es zeigte sich auch dieselbe Wirkungsintensität des Präparates, indem die Dosen von $^1/_2$ mg an sich als wirksam sich erwiesen.

Wenn wir uns nun fragen, ob ein solches Zersetzungsprodukt die kumulative Wirkung begünstigen könnte, so ist dies bei der deutlichen Zentralwirkung nicht so ganz ausgeschlossen, aber doch für die gewöhnlichen Fälle nicht sehr wahrscheinlich, weil ja im ganzen wenig Digitoxin gespalten wird, dagegen wäre die Möglichkeit offen zu lassen, daß in den Digitalisblättern unter Umständen sich durch besondere Prozesse Spaltungen vollziehen könnten, die zur Bildung solcher Substanzen Veranlassung geben können, womit dann abnorme resp. sog. Kumulativwirkungen ausgelöst werden könnten.

Wird die Substanz länger mit HCl erhitzt, so entsteht ein schöner grüner Farbstoff, der sich sehr leicht in Äther löst und aus seiner Lösung mit Petroläther gefällt werden kann; in Dosen von 5 mg ist er für Frösche ungiftig.

Aus den umfangreichen Versuchen ersehen wir, daß die Verhältnisse des Digitoxins im Körper nicht so einfach liegen, wie es vielleicht zu erwarten gewesen. Immerhin hoffen wir doch, einen etwas klareren Einblick in den chemischen Mechanismus der Wirkungen gewonnen zu haben; auch die scheinbaren Widersprüche bei der intravenösen Injektion haben eine annehmbare Erklärung gefunden; nicht völlig klar gelegt sind die Ursachen der Kumulation. Wir haben allerdings in den Versuchen No. 13 und 14 einen deutlichen Beweis, daß nach und nach eine Anhäufung des Digitoxins

1) Perrier, dieses Archiv, Bd. 4.

im Herzen zustande kommen kann, aber es geht merkwürdigerweise die Schwere der Vergiftung nicht genau parallel mit der Anhäufung, indem mehrfach Tiere an größeren Dosen starben und doch nichts im Herzen zu finden war, während gerade im zitierten Falle die Tiere noch lebten. — Es ist ferner auch in Betracht zu ziehen, daß zu der Zeit, wo das Digitoxin sich im Herzen in deutlicher Menge anzusammeln beginnt, auch die Ausscheidung desselben ihren Anfang nimmt und man eine weitere Anhäufung daher nicht zu erwarten braucht. Ein die Kumulierung begünstigender Umstand ist wohl in der schweren Zerstörbarkeit des Giftes im Tierkörper zu erblicken, die eben doch die Möglichkeit der Einwirkung bis zur definitiven Elimination gestattet.

Wir hoffen indessen auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen und durch weitere Untersuchungen doch noch zu einer besseren Klärung in der Frage der Kumulation zu gelangen.

XIX.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Straßburg (Prof. Krehl).

Beiträge zur Physiologie der Niere.

Von

Dr. Adam Loeb.

I. Assistenten der Klinik.

(Mit 9 Kurven).

In einer früheren Arbeit[1]) konnte ich feststellen, daß der Gang der Ausscheidung des Chloride und der übrigen Harnsalze ein derart verschiedener ist, daß man geradezu von einem gegensätzlichen Verhalten sprechen darf. Ich hatte damals bemerkt, daß sich diese Tatsachen nach beiden Nierensekretionstheorien, der von Ludwig und der von Bowman-Heidenhain, erklären lassen.

Wenn auch die Unterscheidung der beiden Theorien im Laufe der Jahre an Schärfe eingebüßt hat, und die Mehrzahl der Physiologen heute wohl der Meinung ist, daß die Nierensekretion einstweilen nicht restlos auf bekannte physikalische und chemische Vorgänge zurückgeführt werden kann, so muß m. E. doch jede Untersuchung über den Ausscheidungsmechanismus am Ende zu bestimmten Vorstellungen kommen; wie weit diese sich mit den herkömmlichen decken, wie weit sie insbesondere mit einigen Arbeiten der letzten Jahre in Widerspruch stehen, davon soll nach Vorführung des Tatsachenmaterials die Rede sein.

Da die idealste Versuchsanordnung für derartige Zwecke, das Arbeiten am überlebenden und künstlich durchbluteten Organ bekanntermaßen nicht anwendbar ist, war es nötig, die Niere in ihrem natürlichen Zusammenhang mit dem Gefäßsystem zu erhalten. Durch ein Überangebot intravenös infundierter harnfähiger Stoffe suchte ich der Niere eine maximale Arbeitsleistung aufzuzwingen. Die Anordnung war derart getroffen, daß an die Niere zu allen Zeiten ein Überschuß harnfähiger Stoffe herantreten sollte, so daß also ein Heruntergehen der Ausscheidung eines der zugeführten Stoffe nicht von einem Mangel im Blute herrühren konnte. Änderungen der

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 84. p. 580.

entätigkeit gedachte ich im Anschluß an meine klinischen Unterungen durch Änderungen der Zirkulation auszulösen, und bediente ı dazu hauptsächlich des Chloralhydrats. In zweiter Linie : ich auch die Änderungen der Harnabscheidung durch Diuretica iert.

Über die Beeinflussung der Urinzusammensetzung durch Beeinhtigung der Nierenzirkulation liegen schon die berühmten Unternngen von Ludwig und Hermann[1]) vor, ihre Resultate decken aber z. T. nicht untereinander, z. T. auch stimmen sie nicht den später zu entwickelnden Anschauungen. — Ich glaube nun, vorzüglich ausgedachte Versuchsanordnung ist doch Einwänden ınglich. Sie engten die Nierenzirkulation durch ein um die ria renalis gelegtes Kompressorium ein. Doch berichtet Herın, daß in 3 von 18 Fällen nach totalem Verschluß der A. re- „der Harn ununterbrochen und sogar mit größerer Geschwin- eit als vorher" floß. Es können also Kollateraten eine Rolle len. Und dann bewirkt das Anziehen des Kompressoriums nicht eine Verengerung des Arterienlumens, sondern drückt auch auf Arterienwandung. Nun verlaufen nach Disse[2]) die tiefen Lymphße, die die eigentliche Nierenlymphe führen, mit den Nierenßen. Das gleiche gilt für einen großen Teil der Nierennerven. rscheint demnach durchaus möglich, daß bei den Hermannschen ıpressionen außer der Änderung der Blutversorgung noch weitere erungen hervorgerufen werden.

In Vorversuchen und auch bei den Versuchen selbst stellte sich us, daß bei konstanter Infusion weder gleiche Urinmengen in Zeiteinheit, noch Urin von gleicher Beschaffenheit mit Sicherheit erzielen ließen, daß aber diese Unterschiede sehr viel weniger blich waren, als die durch die weiteren experimentellen Eingriffe orgerufenen.

Ich lasse nun meine Protokolle, Tabellen und Kurven folgen:

Versuch I. 10. Mai 05. Männlicher Hund, 8,4 kg, ohne Nah- und Wasser seit 20 Stunden. 0,15 Morph. mur. um 1 Uhr. Blasenlle, Kanüle in V. jugularis. Infusionsflüssigkeit 37°, isotonisch —0,56°): Glukose 1,35 Proz., Harnstoff entsprechend 0,23 Proz. N, ısalz 0,24 Proz., Dinatriumphosphat entsprechend 0,115 Proz. P_2O_5. 4 Uhr 40 Min. bis 6 Uhr 30 Min. 800 ccm mit einer von 214 ccm 75 ccm fallenden Viertelstundengeschwindigkeit infundiert. — 6 Uhr

1) Wiener Sitzungsberichte 45, 2. Seite 385.

2) Bardelebens Handbuch der Anatomie. Lieferung 8, p. 83.

9 Min. 0,3 Theophyllin in 10—15 ccm der Infusionsflüssigkeit gel durch den Infusionsapparat in 2—3 Minuten injiciert. — 6 Uhr 50 M 3 ccm 3,5 prozentiger Uranacetatlösung mit 10 ccm physiologischer Ko salzlösung infundiert.

Notiz zu den nachfolgenden Kurven:

Die in den unteren Teilen der Kurven gegebenen graphisch Darstellungen für Kochsalz, Phosphorsäure, Stickstoff usw. e sprechen dem Prozentgehalt, die oben befindlichen den in der Ze einheit ausgeschiedenen absoluten Mengen.

Tabelle I.

Zeit	Eingelaufene Flüssigkeit insgesamt ccm	Urin ccm	Urin ccm pro 15 Min.	N Proz.	N g pro 15 Min.	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 g	Sachar. Proz.	Sachar. g	NaCl Proz.	NaCl g	Δ –°C
4 h 40'—5 h 9'	300	46	24	0,711	0,171	—	—	—	—	0,30	0,072	1,27
—5 h 39'	560	81	40,5	0,304	0,123	0,172	0,070	2,15	0,871	0,10	0,041	0,61
—6 h 09'	700	105	52,5	0,234	0,123	0,140	0,074	1,3	0,68	0,06	0,032	0,43
6 h 09' 0,3 Theophyllin												
—6 h 29'	800	133	100	0,167	0,167	0,092	0,092	0,9	0,90	0,28	0,280	0,44
—6 h 49'	800	67	50	0,227	0,113	0,104	0,052	0,9	0,45	0,40	0,200	0,57
6 h 50' 3 ccm Uranlösung												
—7 h 44'	800	60	16,4	0,459	0,075	0,150	0,025	0,3	0,05	0,24	0,039	0,67
Vorperiode : Theoph.-Per.	5 h 39'—6 h 09' 6 h 09'—6 h 29'		100 :190	100 :71	100 :136	100 :66	100 :124	100 :70	100 :132	100 :466	100 :875	100 :102

Versuch II. 16. Mai 05. Weiblicher Hund, 8,25 kg, abstiniert seit 24 Stunden. Um 1 Uhr 0,083 Morphium mur. Blasen- und Jugulariskantile.

Aus der Blase bei Operation 55 ccm Urin entleert, $\Delta = 2{,}22^0$ C; NaCl = 0,36 Proz.; N = 2,14 Proz.; P_2O_5 = 0,377 Proz; reichlich Zucker.

Infusionsflüssigkeit 0,159 Proz. N; 0,08 Proz. P_2O_5; 0,50 Proz. NaCl; $\Delta = -0{,}51^0$ C.

Gleichmäßige Einlaufsgeschwindigkeit: 100 ccm pro ¼ Stunde, Beginn 4 Uhr 30 Min., Ende 7 Uhr 45 Min.

5 Uhr 45 Min. wegen Unruhe des Hundes 7,5 ccm 1 Proz. Morphiumlösung den ersten 10 ccm der Infusionslösung zugesetzt.

6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 18 Min. 0,3 Theophyllin in 20 ccm der Infusionslösung.

7 Uhr 30 Min. bis 7 Uhr 32 Min. 0,15 $K_2Cr_2O_7$ in 10—12 ccm phys. NaCl-Lösung infundiert.

Tabelle II.

Zeit	Eingelaufene Flüssigkeit ccm	Urin ccm	Urin ccm pro 15 Min.	N Proz.	N mg pro 15 Min.	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 mg pro 15 Min.	NaCl Proz.	NaCl mg pro 15 Min.	Δ	Valenz pro 15 Min.	
4 h 30′ - 5 h 15′	300	48	16	0,549	88	0,150	24	0,38	61	1,10	17,6	
—5 h 45′	200	144	72	0,149	107	0,081	58	0,34	245	0,51	36,7	5 h 45′ 0,07 Morph. mur.
—6 h 15′	200	66	33	0,266	88	0,161	53	0,34	112	0,65	21,5	6 h 15′-6 h 18′ 0,3 Theophyll.
—6 h 30′	100	62	62	0,196	121	0,115	71	0,36	223	0,55	34,1	
—6 h 46′	100	92	86	0,139	120	0,079	68	0,39	335	0,58	50	
—7 h 15′	200	194	100	0,123	123	0,080	80	0,40	400	0,55	55	
—7 h 30′	100	100	100	0,137	137	0,082	82	0,37	370	0,49	49	7 h 30′-7 h 32′ 0 15 $K_2Cr_2O_7$
—7 h 45′	100	140	140	0,120	168	0,075	105	0,31	434	0,45	63	
—8 h 15′	—	88	44									
Vorperiode 5 h 15′—5 h 45′ : Morphinper. 5 h 45′—6 h 15′			100 :46	100 :178	100 :82	100 :200	100 :91	100 :100	100 :46	100 :127	100 :59	
Vorperiode 5 h 45′—6 h 15′ : Theoph.-Per. 6 h 15′—6 h 30′			100 :188	100 :74	100 :138	100 :71	100 :134	100 :106	100 :200	100 :85	100 :159	
Vorperiode 7 h 15′—7 h 30′ · Bichrom.-Per. 7 h 30—7 h 45′			100 :140	100 :88	100 :123	100 :91	100 :128	100 :84	100 :117	100 :92	100 :129	

Versuch III. 23. Mai 05. 7,8 kg schwerer männlicher Hund, hat 2 × 24 Stunden abstiniert. 1 Uhr 0,125 und 4 Uhr 0,05 Morph. mur. subkutan. — Blasenkanüle, Venenkanüle in Femoralis. Infusionsflüssigkeit $\Delta = -0,55^{0}$ C, NaCl 0,226 Proz., Harnstoff = 0,246 Proz. N; Dinatriumphosphat entsprechend 0,127 Proz. P_2O_5, Traubenzucker 1,4 Prozent.

4 Uhr bis 4 Uhr 15 Min.: 2,0 Chloralhydrat in 25 ccm Infusionsflüssigkeit.

Von 4 Uhr 15 Min. bis 7 Uhr 25 Min. jede Viertelstunde 100 ccm Infusionsflüssigkeit.

6 Uhr 1,0 Chloralhydrat — 6 Uhr 30 Min. 0,3 Theophyllin.

Tabelle III.

Zeit	Eingelaufene Flüssigkeit insgesamt ccm	Urin ccm	Urin pro 15 Min.	N Proz.	N pro 15 Min.	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 pro 15 Min.	NaCl Proz.	NaCl pro 15 Min.	△	Valenz pro 15 Min.
asenurin 4 h	25	200	—	1,77	—	0,330	—	0,332	—	1,66	—
15′—5 h 15′	400 + 25	47,5	11,9	0,49	0,058	0,272	0,032	0,066	0,008	0,95	11,3
15′—5 h 45′	600 "	142	71	0,214	0,152	0,145	0,103	0,116	0,082	0,51	36
1,0 Chloralhydrat											
—6 h 15′	800 "	185	92,5	0,167	0,154	0,110	0,102	0,146	0,135	0,44	40,7
—6 h 30′	900 "	52	52	0,238	0,124	0,167	0,087	0,066	0,034	0,51	26,5
6 h 30′ 0,3 Theophyllin											
—7 h 00′	1100 "	36,5	18,2	0,309	0,056	0,245	0,045	0,046	0,008	0,63	11,5
—7 h 25′	1280 "	32	19,2	0,423	0,081	0,345	0,066	0,016	0,003	0,50	15,4

Versuch II. 16. Mai 05. Weiblicher Hund, 8,25 kg, abstiniert seit 24 Stunden. Um 1 Uhr 0,083 Morphium mur. Blasen- und Jugulariskanüle.

Aus der Blase bei Operation 55 ccm Urin entleert, $\Delta = 2,22^{0}$ C; NaCl = 0,36 Proz.; N = 2,14 Proz.; P_2O_5 = 0,377 Proz; reichlich Zucker.

Infusionsflüssigkeit 0,159 Proz. N; 0,08 Proz. P_2O_5; 0,50 Proz. NaCl; $\Delta = -0,51^{0}$ C.

Gleichmäßige Einlaufsgeschwindigkeit: 100 ccm pro 1/4 Stunde, Beginn 4 Uhr 30 Min., Ende 7 Uhr 45 Min.

5 Uhr 45 Min. wegen Unruhe des Hundes 7,5 ccm 1 Proz. Morphiumlösung den ersten 10 ccm der Infusionslösung zugesetzt.

6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 18 Min. 0,3 Theophyllin in 20 ccm der Infusionslösung.

7 Uhr 30 Min. bis 7 Uhr 32 Min. 0,15 $K_2Cr_2O_7$ in 10—12 ccm phys. NaCl-Lösung infundiert.

Tabelle II.

Zeit	Eingelaufene Flüssigkeit ccm	Urin ccm	Urin ccm pro 15 Min.	N Proz.	N mg pro 15 Min.	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 mg pro 15 Min.	NaCl Proz.	NaCl mg pro 15 Min.	△	Valenz pro 15 Min.	
4 h 30′ - 5 h 15′	300	48	16	0,549	88	0,150	24	0,38	61	1,10	17,6	
—5 h 45′	200	144	72	0,149	107	0,081	58	0,34	245	0,51	36,7	
												5 h 45′ 0,073 Morph. mur.
—6 h 15′	200	66	33	0,266	88	0,161	53	0,34	112	0,65	21,5	
												6 h 15′ - 6 h 18′ 0,3 Theophyll.
—6 h 30′	100	62	62	0,196	121	0,115	71	0,36	223	0,55	34,1	
—6 h 46′	100	92	86	0,139	120	0,079	68	0,39	335	0,58	50	
—7 h 15′	200	194	100	0,123	123	0,080	80	0,40	400	0,55	55	
—7 h 30′	100	100	100	0,137	137	0,082	82	0,37	370	0,49	49	
												7 h 30′ - 7 h 32′ 0 15 $K_2Cr_2O_7$
—7 h 45′	100	140	140	0,120	168	0,075	105	0,31	434	0,45	63	
—8 h 15′	—	88	44									
Vorperiode 5 h 15′—5 h 45′ : Morphinper. 5 h 45′—6 h 15′			100 :46	100 :178	100 :82	100 :200	100 :91	100 :100	100 :46	100 :127	100 :59	
Vorperiode 5 h 45′—6 h 15′ : Theoph.-Per. 6 h 15′—6 h 30′			100 :188	100 :74	100 :138	100 :71	100 :134	100 :106	100 :200	100 :85	100 :159	
Vorperiode 7 h 15′—7 h 30′ : Bichrom.-Per. 7 h 30—7 h 45′			100 :140	100 :88	100 :123	100 :91	100 :128	100 :84	100 :117	100 :92	100 :129	

Versuch III. 23. Mai 05. 7,8 kg schwerer männlicher Hund, hat 2 × 24 Stunden abstiniert. 1 Uhr 0,125 und 4 Uhr 0,05 Morph. mur. subkutan. — Blasenkanüle, Venenkanüle in Femoralis. Infusionsflüssigkeit $\Delta = -0{,}55^0$ C, NaCl 0,226 Proz., Harnstoff = 0,246 Proz. N; Dinatriumphosphat entsprechend 0,127 Proz. P_2O_5, Traubenzucker 1,4 Prozent.

4 Uhr bis 4 Uhr 15 Min.: 2,0 Chloralhydrat in 25 ccm Infusionsflüssigkeit.

Von 4 Uhr 15 Min. bis 7 Uhr 25 Min. jede Viertelstunde 100 ccm Infusionsflüssigkeit.

6 Uhr 1,0 Chloralhydrat — 6 Uhr 30 Min. 0,3 Theophyllin.

Tabelle III.

Zeit	Eingelaufene Flüssigkeit insgesamt ccm	Urin ccm	Urin pro 15 Min.	N		P_2O_5		NaCl		△	Valenz pro 15 Min.
				Proz.	pro 15 Min.	Proz.	pro 15 Min.	Proz.	pro 15 Min.		
Blasenurin 4 h	25	200	—	1,77	—	0,330	—	0,332	—	1,66	—
4 h 15′—5 h 15′	400 + 25	47,5	11,9	0,49	0,058	0,272	0,032	0,066	0,008	0,95	11.3
5 h 15′—5 h 45′	600 „	142	71	0,214	0,152	0,145	0,103	0,116	0,082	0,51	36
6 h 1,0 Chloralhydrat											
—6 h 15′	800 „	185	92,5	0,167	0,154	0,110	0,102	0,146	0,135	0,44	40,7
—6 h 30′	900 „	52	52	0,238	0,124	0,167	0,087	0,066	0,034	0,51	26,5
6 h 30′ 0,3 Theophyllin											
—7 h 00′	1100 „	36,5	18,2	0,309	0,056	0,245	0,045	0,046	0,008	0,63	11,5
—7 h 25′	1280 „	32	19,2	0,423	0,081	0,345	0,066	0,016	0,003	0,80	15,4

Versuch IV. 26. Mai 05. 23 kg schwerer Hund, männlich. Hunger und Kanülen wie oben. Bei Einlegen der Blasenkanüle um $4^1/_4$ Uhr leichte Äthernarkose.

$1^1/_2$ Uhr 0,19 Morphium, $3^1/_4$ Uhr 0,10 Morphium. Blutdruckmanometer an A. Femoralis.

Infusion: NaCl = 0,53 Prozent.
Harnstoff — N = 0,162 Proz.
Dinatriumphosphat = 0,082 Proz. P_2O_5.

5 Uhr 15 Min. bis 5 Uhr 45 Min. 600 ccm infundiert; dann bis 7 Uhr 45 Min. viertelstündlich 200 ccm. — Blutdruck zwischen 95 und 110 mm Hg.

6 Uhr 30 Min. 0,5 Theophyllin. — Keine Blutdrucksteigerung.

6 Uhr 45 Min. bis 6 Uhr 50 Min. 3,0 Chloralhydrat. — Mäßige Blutdrucksenkung: 83—87 mm Hg.

7 Uhr 15 Min. 2 ccm Suprarenin Höchst; Hg wird aus Manometer geschleudert; Manometer abgestellt. Blutdruck über 200 mm Hg.

Tabelle IV.

Zeit	Urin ccm	Urin ccm pro 15 Min.	N Proz.	N mg	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 mg	NaCl Proz.	NaCl mg	
5 h 15′—6 h 15′	80	20	1,095	219	0,507	101	0,17	34	
—6 h 30′	40	40	0,72	288	0,385	154	0,29	116	
									6 h 30′ 0,5 Theophyllin
—6 h 45′	78	78	0,42	327	0,192	150	0,51	398	
									6 h 45′ 3.0 Chloralhydrat
—7 h 00′	71	71	0,37	263	0,175	124	0,59	419	
—7 h 15′	60	60	0,42	252	0,196	118	0,61	366	
									7 h 15′ 2.0 Suprarenin Höchst
—7 h 30′	16	16	0,42	67	0,178	30	0,54	86	
—7 h 45′	20	20	0,44	88	0,231	46	0,39	78	

rsuch V. 31. Mai 05. 5,5 kg schwerer Hund, weiblich.),075, 3 Uhr 0,025 Morph. mur.

usionsflüssigkeit: 0,56 Proz. NaCl, Harnstoff = 0,185 Proz. N,)₄ = 0,10 P_2O_5.

ginn der Infusion 5 Uhr 5 Min.; Viertelstundengeschwindigkeit laufs 100 ccm.

35 Min. 2,0 Chloralhydrat intravenös.

5 Min., 7 Uhr 12 Min., 7 Uhr 18 Min. Suprarenin (0,1—0,2—07).

Tabelle V.

	Urinmenge pro 15 Min.	N		P_2O_5		NaCl		Blutdruck	
		Proz.	mg	Proz.	mg	Proz.	mg		
h 05′	10,5	0,790	83	0,270	28	0,14	15	100—117	
h 20′	23,5	0,420	99	0,230	54	0,22	52	106—110	
h 35′	31	0,356	110	0,145	45	0,23	71	110	
									6 h 35′ 2,0 Chloralhydrat
h 50′	28,5	0.316	90	0,142	40	0,24	68	60	
h 05′	23	0,372	86	0,195	45	0,12	28	66	
									7 h 05′ 0,1 Supraren. 7 h 12′ 0,2 „ 7 h 18′ 0,7 „
h 20′	26,5	0,322	85	0,190	50	0,06	16	7 h 10′ 90	
h 35′	22,5	0,330	74	0,190	43	0,03	7	7 h 12′ 105 7 h 14′ 66 7 h 18′ 90 7 h 20′ 58 7 h 23′ 90 7 h 25′ 105 7 h 27′ 78 7 h 29′ 50 7 h 33′ 57	
A lrat- 3	100 : 94,5	100 : 84		100 : 86		100 : 78			
rat- ıpra- e C	100 : 95	100 : 90		100 : 109		100 : 24			

Tabelle VI.

Zeit	Menge	pro 15 Min.	N Proz.	N g	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 g	NaCl Proz.	NaCl g	
3 h 50'—4 h 30'	38	14,2	0,706	0,100	1,84	0,261	0,44	0,062	
—4 h 50'	39	29,2	0,232	0,068	1,06	0,310	0,46	0,134	
—5 h 30'	125	46,9	0,179	0,084	0,94	0,441	0,43	0,202	
—5 h 50'	80	60	0,176	0,106	0,96	0,576	0,40	0,240	
—6 h 15'	115	69	0,160	0,100	0,89	0,614	0,37	0,255	
									6 h 10' 1,0 Chloralhydrat
—6 h 30'	16	16	0,232	0,037	?1,65	0,264	0,34	0,054	
—6 h 52'	48	32,7	0,230	0,075	1,24	0,405	0,26	0,085	

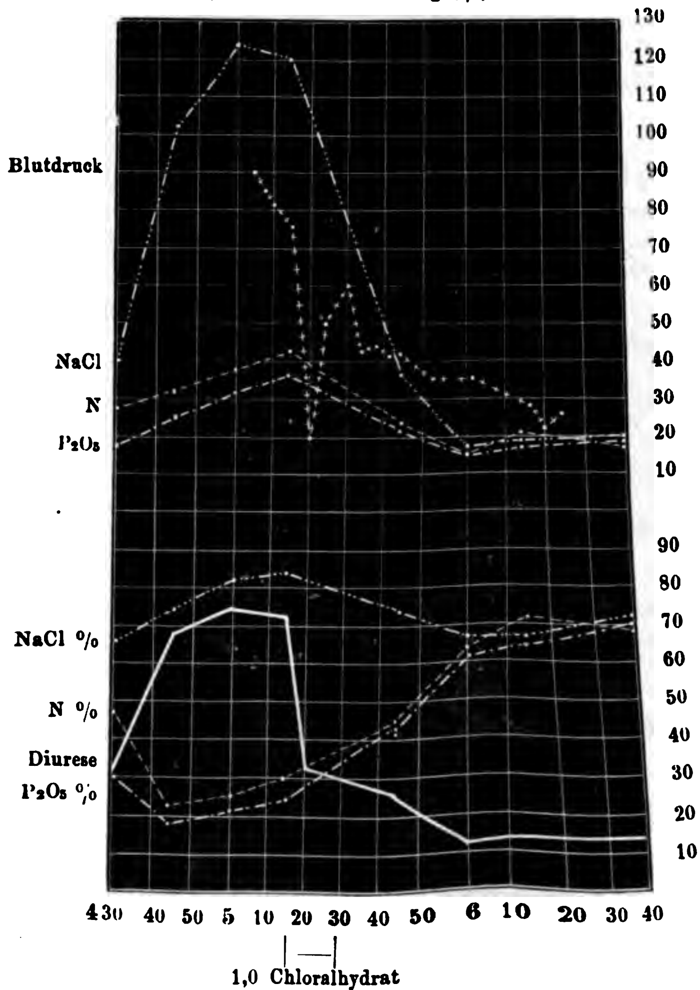
Tabelle VII.

Zeit	Urin	pro 15 Min.	N Proz.	N mg	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 mg	NaCl Proz.	NaCl mg	Blutdruck mm Hg	
4 h—4 h 30'	60	30	0,476	143	0,298	89	0,66	200		
—4 h 45'	69	69	0,232	160	0,189	130	0,74	510		
—5 h 00'	75	75	0,255	191	0,210	158	0,82	620		
—5 h 15'	72	72	0,298	215	0,255	184	0,84	600	5 h 05' 90	5 h 15' bis
									5 h 10' 82	5 h 30'
									5 h 15' 76	1,0 Chloralhydrat intravenös
—5 h 20'	11	33	—	—	—	—	—	—	5 h 20' 20	
									5 h 22' 30	
									5 h 24' 50	
—5 h 45'	43	25,8	0,442	114	0,428	110	0,74	191	5 h 30' 60	
—6 h 00'	12	12	0,636	76	0,615	74	0,68	82	5 h 34' 42	
—6 h 15'	14	14	0,717	100	0,640	90	0,68	95	5 h 38' 43	
									5 h 41' 41	
									5 h 45' 42	
—6 h 40'	22	13,2	0,690	91	0,695	92	0,72	95	5 h 53' 35	
									6 h 02' 35	
									6 h 17' 29	
									6 h 20' 22	
4 h 30'-5 h 15' : 5 h 30'-6 h 15'	100 : 24		100 : 51		100 : 58		100 : 21		6 h 25' 26	

Versuch VII. 9. Juni 05. Weiblicher Hund, 4,8 kg. Blasen-
e.
Uhr und 3 Uhr 0,05 und 0,025 Morph. mur.
senkanüle. — Infusionsflüssigkeit hypertonisch: 2,82 Proz. NaCl.
0,83 „ N.
0,60 „ P_2O_5.
Von 4—6 Uhr 45 Min. alle 15 Min. 50 ccm infundiert.

Kurve zu Versuch VII.

N, P_2O_5 und NaCl in mg (1/8)

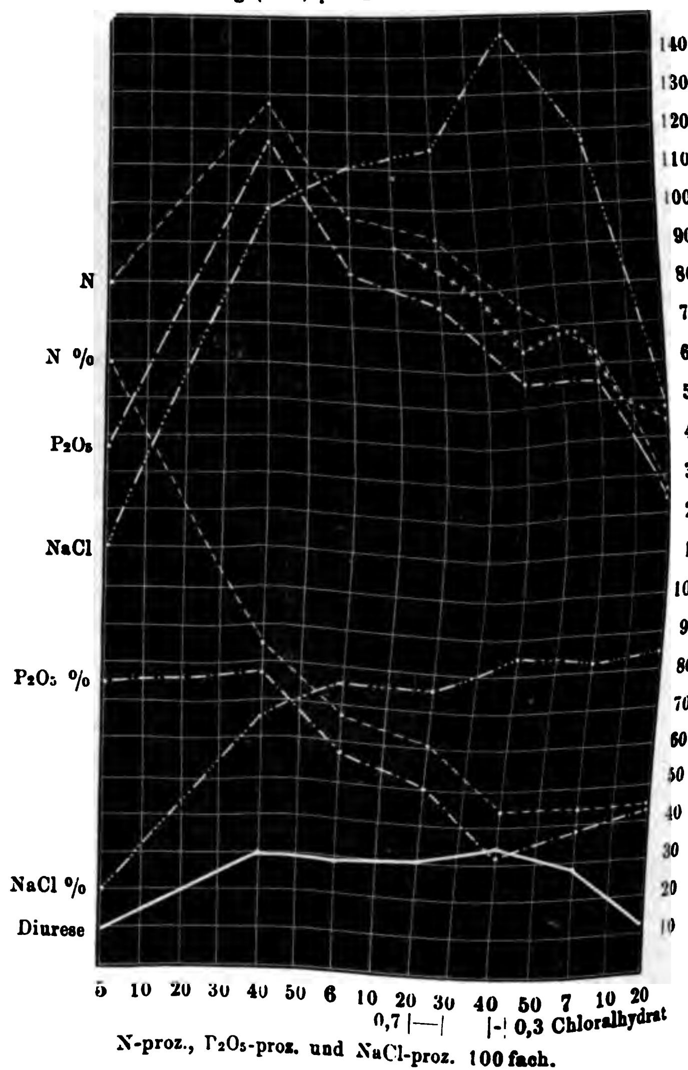


N-proz., P_2O_5-proz. und NaCl-proz. 100 fach.

Versuch VIII. 15. Juni 05. Männlicher Hund, 1 kg; 1 Uhr — 0,1 und 3 Uhr 0,05 Morph. mur. Infusionsflüssigkeit: NaCl = 3,7 Proz., Harnstoff = 0,546 Proz. N, Na_2HPO_4 = 0,47 Proz. P_2O_5. 4 Uhr 20 Min. bis 7 Uhr 20 Min. alle 20 Minuten 100 ccm gleichmäßig infundiert, 6 Uhr 20 Min. bis 6 Uhr 30 Min. 0,7 Chloralh. 6 Uhr 40 Min. 0,3 Chloralhydrat. — Bei Schluß des Versuchs im Peritoneum 9 ccm gerinnender Flüssigkeit mit 1,30 Proz. NaCl. — Serum 1,31 Proz. NaCl.

Kurve zu Versuch VIII.

N, P_2O_5 und NaCl in mg (halb) pro 20 Min. Kreuzlinie = Blutdruck.



N-proz., P_2O_5-proz. und NaCl-proz. 100 fach.

Tabelle VIII.

	Menge	pro 20 Min.	N Proz.	N g	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 g	NaCl Proz	NaCl g	Blutdruck	
00'	20	10	1,61	0,161	0,739	0,074	0,20	0,020		
40'	60	30	0,85	0,255	0,780	0,234	0,66	0,198		
00'	29	29	0.67	0,195	0,581	0,168	0,76	0,220		
20'	30,5	30,5	0,61	0,185	0,497	0,152	0,76	0,232	6 h 10' 90	
40'	34	34	0,44	0,149	0,329	0,112	0,85	0,289	6 h 30' 79	6 h 20' bis
									6 h 35' 76	6 h 30'
									6 h 40' 65	0,7 Chlo-
									6 h 50' 68	ralhydrat
									6 h 55' 68	
00'	28,5	28,5	0,44	0,124	0.386	0,110	0,82	0,234	7 h 08' 50	6 h 40'
20'	11,5	11,5	0,14	0,051	0,423	0,049	0,84	0,097	7 h 20' 45	0,3 Chl.

such IX. 20. Juni 05. 4,3 kg schwerer Hund. 1 Uhr 0,05
a subkutan, 5 Uhr 0,025 Morphium intravenös. Infusionslösung
. Harnstoff, und Dinatriumphosphat entsprechend 0,50 Proz
1 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 30 Min. 100 ccm infundiert, von da
leiche Menge jede halbe Stunde. 6 Uhr 1,0 Chloralhydrat. —
thalten — außer Urin 5 Uhr — nur unbestimmbare Spuren

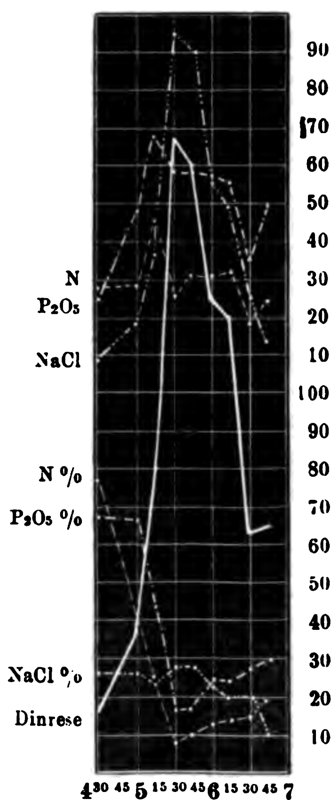
Tabelle IX.

	Urinmenge	Urinmenge pro 30 Min.	N Proz	N mg pro 30 Min.	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 mg pro 30 Min.	$\frac{N\ \%}{P_2O_5\ \%}$	Blutdruck	
1 0'	50	30	0,928	278	0,77	231	1,21		
'		68	0,591	402	0,59	400	1,00		
								5 h 40' 120 5 h 45' 100	
'		96	0,554	532	0,49	470	1,13		6 h 1,0 Chloralhydrat
								6 h 05' 53 6 h 10' 56	
'		70	0,482	337	0,44	308	1,10		
'		77	0,479	369	0,45	346	1,06		

Versuch X. 24. Juni 05. 28,5 kg schwerer männlicher Hund.
1 Uhr 0,25, 4 Uhr 0,1 Morphium mur.
Infusionsflüssigkeit 1,2 Proz. Harnstoff,
2,8 „ Dinatriumphosphat,
1,2 „ Kochsalz.
Ab 4 Uhr alle Viertelstunden 150 ccm in die Vene infundiert.
5 Uhr 15 Min. bis 5 Uhr 24 Min. 10 g Salpeter in 100 ccm Infusionsflüssigkeit infundiert.
6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 20 Min. 4,0 Chloralhydrat infundiert.

Kurve a.

Diurese ½
Absolute Mengen in $^1/_{10}$ mg



Prozentzahlen 100 fach

Kurve b.

Spaltung der NaCl-Kurven (vergl. S. 334) in Glomerular-NaCl und Kanälchen-NaCl

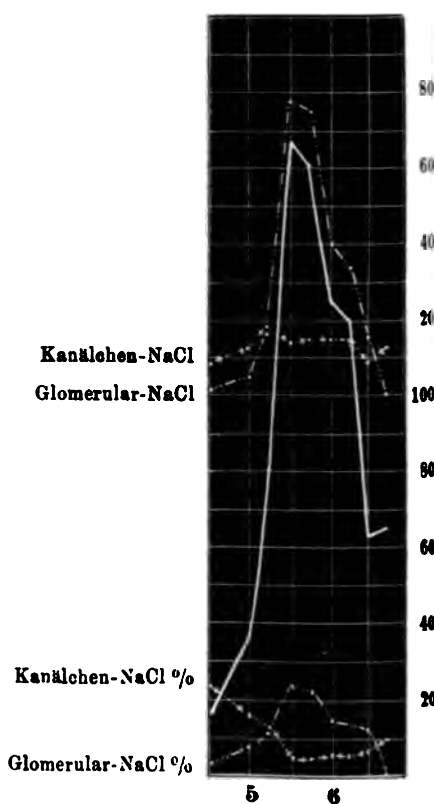


Tabelle X.

Zeit	Menge	pro 15 Min.	N Proz.	N g	P_2O_5 Proz.	P_2O_5 g	NaCl Proz.	NaCl g	
Blasenurin	220	—	0,973	2,141	0,120	0,264	0,67	1,474	
4h—4h 30′	70	35	0,770	0,270	0,680	0,238	0,27	0,095	
4h 30′—5h	148	74	0,389	0,288	0,662	0,490	0,26	0,192	
—5h 15′	160		0,246	0,454	0,425	0,680	0,23	0,368	
									10 g Salpeter
—5h 30′	335		0,077	0,258	0,175	0,586	0,28	0,938	
—5h 45′	320		0,097	0,310	0,182	0,582	0,28	0,896	
—6h 00′	250		0.123	0,308	0,230	0,575	0,22	0,550	
—6h 15′	240		0,134	0,322	0,230	0,552	0,20	0,480	
									4,0 Chloralhydrat
—6h 30′	125		0,148	0,185	0,277	0,346	0,20	0,250	
—6h 45′	130		0,190	0.247	0,300	0,490	0,10	0,130	

Besprechung der Versuche.

Versuch I. Während der Infusion zunächst Anstieg der Diurese; ıbei nehmen NaCl-, N-, P_2O_5- und Zuckergehalt, wie auch die durch efrierpunktsbestimmung ermittelte Urinkonzentration ziemlich gleichäßig ab. Dagegen bleiben die absoluten Werte der ausgeschiedenen offe annähernd gleich. Theophyllin, intravenös gegeben, erhöht die iurese auf etwa das Doppelte. Die Konzentration des zu dieser Zeit hon hypotonischen Urins ändert sich nicht. Der Prozentgehalt an , P_2O_5 und Glukose sinkt um etwa je 30 Proz., die Gesamtausscheidung höht sich um etwa die gleichen Beträge. Der Gehalt an Kochsalz eigt auf das $4^2/_3$fache, die absolute Kochsalzmenge auf das $8^3/_4$fache. — ie Diurese sinkt dann sehr rasch auf den Ausgangswert unter Zunahme ɪr Konzentration, woran sich alle Stoffe außer Zucker beteiligen, am ärksten das Kochsalz. Daß der Zucker sich hier etwas abweichend ɔn den anderen Körpern verhält, hat möglicherweise darin seinen rund, daß die Infusion zu Beginn dieser Periode aufhörte. Das würde ıch das weitere Heruntergehen der Zuckerausscheidung in der nächsten eriode erklären, in der eine Nierenschädigung durch Uranacetat versucht urde; dabei weiteres Heruntergehen der Diurese und der in der Zeitnheit ausgeschiedenen Mengen fester Stoffe. Der relative Gehalt an esen und die Gesamtkonzentration nimmt zu, von Zucker — cf. oben — ıd Kochsalz, die abfallen, abgesehen.

Versuch II. Zum Unterschied vom vorigen erhält das Tier eine kochsalzreichere, aber etwas hypotonische Infusionsflüssigkeit.

Als wegen Unruhe des Hundes nochmals 0,075 Morphin infundiert wurden, trat eine, auch sonst bekannte, Hemmung der Diurese ein; am stärksten beeinträchtigt ist dabei die Kochsalzausscheidung. Theophyllin führt wieder zu einer mäßigen Diurese; während Konzentration, P_2O_5- und N-Gehalt abfallen, steigt der NaCl-Gehalt um eine Kleinigkeit. Die Folge ist ein deutliches Indiehöhegehen der Kochsalzausscheidung, während die Ausscheidung von P_2O_5 und N und der Valenzwert weniger zunehmen. Als auf der Höhe der Diurese eine Nierenschädigung durch Kaliumbichromat herbeigeführt werden sollte, kam es noch zu einer Verstärkung der Diurese; dabei stieg die Wasserausscheidung am stärksten an; die Urinbestandteile waren prozentisch etwas vermindert.

Versuch III. Wohl infolge der Morphium-Chloralhydratnarkose kommt die Diurese erst sehr spät in Gang. Auch hier wieder Konzentrationsabnahme des Gesamturins, des N und der P_2O_5, Zunahme des NaCl-Gehalts. Ebenso in der folgenden Periode, in der die Mehrleistung nur durch Zunahme von Wasser und Kochsalz zustande kommt. Auf intravenöse Chloralhydratinfusion Heruntergehen der Diurese und besonders der Kochsalzausscheidung; während der Urin dabei konzentrierter wird, nimmt der Kochsalzgehalt stark ab. Jetzt gegebenes Theophyllin ist wirkungslos.

Versuch IV. Obwohl Dreser[1]) beim Theophyllin die Herzwirkung vermißt hatte, war der Einwand möglich, daß die Theophyllinwirkung beim Hunde auf Steigerung des Blutdruckes beruhe; um diesem Einwande vorzubeugen, wird der Druck an der A. femoralis gemessen. Es ergibt sich, daß die Theophyllinwirkung ohne Steigerung des arteriellen Druckes einhergeht und, nachdem sie eingetreten ist, auch durch Sinken des Blutdruckes infolge von Chloralhydrat nur wenig beeinträchtigt wird. Auch hier wieder der Anstieg der Chloridprozentkurve parallel der Diuresekurve; bei wieder abnehmender Diurese steigt der Kochsalzgehalt noch weiter an, so daß das Maximum der Kochsalzausscheidung in die Chloralhydratperiode fällt, die eine allerdings nur mäßige Blutdrucksenkung aufweist. — Suprarenin führt trotz Steigerung des Blutdruckes zu einer Anämisierung der Niere infolge Vasokonstriktion; dem starken Diureseabfall entspricht Heruntergehen des Kochsalzgehalts und Gleichbleiben der N- und P_2O_5-Gehaltes. Auch als die Urinsekretion noch einmal etwas lebhafter wurde, gingen beide Kochsalzkurven weiter herunter.

Versuch V. Die Diurese ist nicht bedeutend. Trotzdem steigt auch mit ihr der Kochsalzgehalt und bleibt hoch in der ersten Zeit der Chloralhydratwirkung bei schon stark gesunkenem Blutdruck, sinkt aber dann stark. Auch ist die Abnahme der Diurese in den beiden Chloral-

1) Dreser, Pflügers Archiv 102, p. 1.

hydratperioden auffallend gering. Suprarenin führt unter weiterem Kochsalzabfall im wesentlichen zu Gleichbleiben der Wasser-, N- und P_2O_5-Ausscheidung.

Versuch VI. Nachdem die Diurese in Gang gekommen, unter allmählichem Weiteranstieg der Diurese fast völliger Parallelismus der übrigen Kurven. 1,0 Chloralhydrat bewirkt unter Druckabfall von 90 und 100 mm Hg auf 46 und 42 starke Einschränkung der Harnbereitung. Während N- und P_2O_5-Gehalt zunehmen, sinkt NaCl-Gehalt weiter; auch bei der leichten Erholung der Diurese am Schlusse des Versuches bleibt die NaCl-Kurve zurück.

Versuch VII. In diesem (und den folgenden) Versuchen wurden hypertonische Lösungen infundiert; ihr Kochsalzgehalt beträgt hier 2,8 Proz. — Auch hier bemerkt man die Sonderstellung des Kochsalzes im Urin gegenüber P_2O_5 und N, die übrigens wieder während des ganzen Versuches parallel laufen.

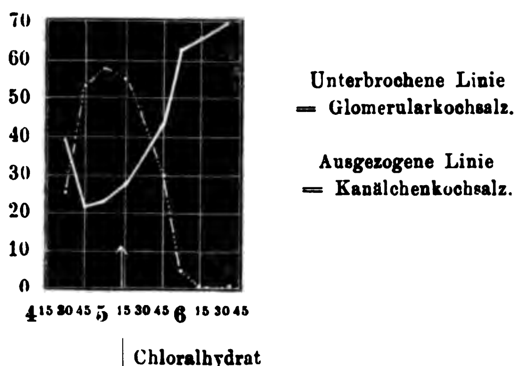
Der Kochsalzgehalt setzt mit einem Werte ein, der in den früheren Versuchen selbst bei starker NaCl-Ausscheidung nicht erreicht wurde. Dabei sind die Änderungen von einer Periode zur anderen sehr viel geringer als in den früheren Versuchen; besonders fällt auf, daß dem Absturz der Diurese infolge Chloralisierung eine nicht sehr bedeutende Verminderung des Kochsalzgehaltes folgt, und daß schließlich bei mäßiger Diurese infolge des ganz niederen Blutdruckes die Kochsalzprozente wieder eine Tendenz zum Steigen zeigen, somit das Kochsalz in diesem Teil des Versuches die gleichen Ausscheidungsbedingungen zu haben scheint wie N und P_2O_5. Das muß dann wieder zu dem schon von Asher[1]) geäußerten und auch Heidenhain nicht ganz fremden Gedanken führen, daß ein Teil des Kochsalzes in den Epithelien ausgeschieden wird[2]). Die Versuche von Asher scheinen nun dafür zu sprechen, daß gewöhnlich dieser Ausscheidungsweg nicht betreten wird; denn es gelang Asher, wenn er durch Hippursäuresynthese die Niere in erhöhte Aktivität versetzte, nicht ohne weiteres, die Kochsalzausfuhr zu steigern. Dieser Fall tritt erst dann ein, wenn Infusion mehrprozentiger Kochsalzlösung das Tier kochsalzreich macht. Asher hat wohl recht, wenn er bezweifelt, daß die doch sicher in den Kanälchenepithelien sich abspielende Hippursäuresynthese die Glomerularfunktion in dem Sinne beeinflußt, daß ohne gesteigerte Diurese mehr Kochsalz ausgeschieden wird. Andererseits würde ich es für verfrüht halten, aus derartigen Versuchen zu folgern, daß normalerweise ein beträchtlicher Teil des Kochsalzes durch die Kanälchenepithelien ausgeschieden wird. Als nachgewiesen kann dieser Modus meines Erachtens fürs erste eben nur für die Infusion hypertonischer Kochsalzlösungen gelten.

Rechnen wir mit der Möglichkeit, daß bei einer abnormen Kochsalzanreicherung ein erheblicher Teil des Kochsalzes nicht durch den Glomerulus geht, sondern ebenso wie

1) Asher, Zeitschr. f. Biologie. 45. p. 155.

2) Auch Biberfeld hält bei Kochsalzüberschwemmung diesen Mechanismus für wahrscheinlich (Pflügers Archiv 105, p. 318).

N und P_2O_5 sezerniert werden, so erklärt es sich, warum die NaCl-Prozentkurve von Versuch VII beim Absturz der Diurese nicht in dem Verhältnis wie in den vorhergehenden Versuchen mit absinkt. Nehme ich — ausgehend von dem Zusammenlaufen der drei Kurven gegen Schluß des Versuches — an, daß bei dem sehr niederen Blutdruck, bei dem sonst mit abklingender Diurese der Kochsalzgehalt dem Nullpunkt sich nähert, die hohe und sogar noch etwas ansteigende NaCl-Ausscheidung auf Rechnung der Kanälchenepithelien kommt, so erfordert es die logische Konsequenz, auf der Höhe der Diurese (die in diesem Falle eine „Salzdiurese" ist) auch eine tubuläre NaCl-Ausscheidung anzunehmen. Da nun zufälligerweise gegen Schluß des Versuches die Prozentzahlen der drei untersuchten Stoffe fast die nämlichen sind, ist es immerhin wahrscheinlich, daß auch in den früheren Teilen des Versuches die in den Kanälchen ausgeschiedenen Kochsalzmengen von etwa gleicher Größe sind. Unter dieser Annahme kann man die Kurve der Kochsalzprozente in



zwei Kurven spalten, von denen die eine das „Kanälchenkochsalz", die andere das „Glomerularkochsalz" darstellen würde. Ich gebe in vorstehendem eine derartige Konstruktion, in der angenommen wird, daß eine Kochsalzlösung von gleichem Prozentsatz wie P_2O_5 und N (berechnet nach dem Mittel beider Werte), durch die Kanälchenepithelien ausgeschieden wird. Die restierende Kurve würde sich dann so verhalten, wie es auch sonst dem Anstieg und dem Abfall der Diurese entspricht. (Die Addition der Werte beider Kurven ergibt die tatsächlich beobachteten Werte).

Ich erblicke in vorstehender Konstruktion natürlich nicht die einzige Möglichkeit des Geschehens. Aber einesteils weiß ich keine andere Erklärungsmöglichkeit, andernteils erscheint mir die hier vorgetragene ganz sinnfällig. Ich bemerke noch beiläufig, daß der Verlauf der Glomeruluskochsalzkurve der gleiche bleibt, wenn man die Epithelienkochsalzkurve etwas höher oder etwas niedriger legt.

Auch in den übrigen Versuchen läßt sich die Kochsalzkurve in die zwei Teilkurven spalten. — Der Kurve von Versuch X lasse ich eine solche Scheidung des Gesamtkochsalzes in seine zwei Komponenten folgen.

Versuch VIII. Die infundierte Lösung enthält mehr Kochsalz, :niger Phosphat und Harnstoff als im vorigen Versuch; die infundierten lüssigkeitsmengen sind, aufs Körpergewicht bezogen, etwa die gleichen. e Diurese ist viel schlechter als im vorigen Versuch. Während im rigen Versuch nun — abgesehen vom ersten Kurvenabschnitt — eine nahme der relativen und absoluten P_2O_5 und N-Werte eintrat, sinken hier sehr bald bei gleichbleibender Diurese ab; gleichzeitig steigt ı Kochsalz deutlich weiter an. Da der Anstieg der NaCl-Prozent-rve auch den Blutdruckabfall überdauert, wird man auch hier wieder eine wesentliche Beteiligung der Kanälchenepithelien an der Koch-zausscheidung denken müssen. Entsprechend dem um $^1/_3$ stärkeren chsalzgehalt der Infusionsflüssigkeit (und wohl erst in zweiter Linie n um ähnliche Beträge verringerten N- und P_2O_5-Gehalt) überwiegt ı Kochsalz derart, daß man annehmen darf, daß diese Momente verschulden, wenn bei gleichbleibender Diurese der N- und P_2O_5-halt absinkt. (Es wäre das die gleiche Erscheinung wie in Versuch X :h Salpeterinfusion.) Das Überangebot von Kochsalz drängt eben in ı Kanälchenepithelien den Harnstoff und die Phosphorsäure zurück. kann es kommen, daß die Kurve der absoluten Kochsalzmenge bei eblich gesunkenem Blutdruck ihr Maximum erreicht.

Versuch IX. Um Loewis unten zu besprechende Behauptung, ; die Menge der im Blute kreisenden P_2O_5 den Ausscheidungsort timme, derart, daß bei großem Überschuß die P_2O_5 im Glomerulus ·iert, bei normalem P_2O_5-Gehalt aber von den Kanälchenepithelien erniert werde, nachzuprüfen, injizierte ich einen Überschuß von Harn-f und Dinatriumphosphat. Dadurch, daß ich Kochsalz wegließ, durfte — nach Loewis Vorstellung — erwarten, daß, falls Phosphat :rhaupt durch den Glomerulus gehen könnte, dies jetzt eintreten ·de, daß also dann das Phosphorsäuresalz gewissermaßen das Koch-: vertritt. Es hätte dann ein Abweichen der Phosphatkurve von Stickstoffkurve sowohl beim Ansteigen der Diurese als auch nach oralisierung eintreten müssen. Das Gegenteil, ein fast absoluter ·allelismus, war der Fall, wie ein Blick auf die Tabelle, speziell auf Verhältnis der N- und P_2O_5-Prozente zeigt. Es stimmt also das rhalten der Phosphorsäure in diesem Versuche vollkommen mit dem stigen Parallelgehen beider Ausscheidungskurven überein.

Versuch X bietet gleichfalls wieder gleichsinniges Verhalten von und P_2O_5 und abweichendes von Kochsalz. Die Salpeterdiurese führt einer starken Steigerung der ausgeschiedenen Kochsalzmenge, da-;en sinkt die absolute P_2O_5-Ausscheidung. Für die N-Kurve gilt die ıschränkung, daß Salpetergehalt im Urin, wie ich mich durch Ana-en überzeugt habe, bei der Kjeldal-Bestimmung zu niedere Werte ·eben kann. Andererseits stimmt die N-Verminderung mit der An-›e von Anten[1]), daß salinische Diuretica die Totalausscheidung von rnstoff und Gesamtstickstoff vermindern, gut überein. Auch ist der

1) Archives intern. de pharmacodyn. VIII, p. 455.

Parallelismus der N- und P_2O_5-Kurven so groß, daß der durch den Salpetergehalt entstandene Analysenfehler unmöglich bedeutend sein kann. Wir hätten also auch hier wieder den Fall, daß ein Salz — hier der Natronsalpeter — bei seinem Durchtritt durch die Nieren die P_2O_5- und N-Sekretien zurückdrängt. Da dabei die Ausscheidungsverhältnisse des hauptsächlich durch die Glomeruli gehenden Kochsalzes sich bessern, hat die Annahme entschieden etwas für sich, daß der Salpeter in den Epithelien der Harnkanälchen sezerniert wird und dabei die Ausscheidung der übrigen hier auszustoßenden Körper ungünstig beeinflußt.

Vor einer zusammenfassenden Diskussion meiner Ergebnisse erscheint es mir wichtig, auf einige Forschungsresultate und Anschauungen, die in den letzten Jahren bekannt wurden, einzugehen. Da zwei vorzügliche Darstellungen dieser Materie, die von Hamburger[1]) und die von Spiro und Vogt[2]) vorliegen, kann auf sie verwiesen werden. Abgesehen von den Untersuchungen Sobieranskis und Starlings, sind es namentlich die Arbeiten zweier Autoren, Cushny und Loewi, die berufen schienen, dem Zurückgehen des Ansehens der Ludwigschen Filtrationstheorie Halt zu gebieten.

Um zunächst auf Cushny[3]) einzugehen, so nimmt er an, daß auch nach der Bowman-Heidenhainschen Theorie die Salze im Glomerulus ausgeschieden werden; er verwirft dabei als unstatthaft die Annahme, daß eine im Verlaufe einer Diurese eintretende Änderung des Mischungsverhältnisses zweier Salze, z. B. der Chloride und der Sulfate, im Glomerulus selber zustande kommen könne. — In seinen Versuchen injiziert er nun intravenös ein Gemisch von Kochsalz und Glaubersalz: auf der Höhe der Diurese überwiegt das Kochsalz, beim Abklingen der Diurese aber sinkt es rasch, während der Abfall der Sulfatkurve ein langsamer ist. Cushny erklärt das folgendermaßen: Kochsalz ist ein leicht, Glaubersalz ein schwer resorbierbarer Körper. Wird nun auf der Höhe der Diurese eine größere Menge Flüssigkeit durch den Glomerulus filtriert, so ist der Kontakt dieser Flüssigkeit mit den Wandungen der Tubuli und damit die Möglichkeit der Rückresorption eine geringere als bei langsamer Glomerulusfiltration. Während im ersten Falle nur wenig zurückresorbiert wird, ist die Rückresorption bei absinkender Diurese erheblicher, und zwar macht sie sich in der Weise geltend, daß der

1) Hamburger, Osmotischer Druck u. Jonenlehre. Bd. II.
2) Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie. Bd. I.
3) Journal of physiology Bd. 27, S. 429.

:hsalzgehalt rasch abfällt. Die gleichen Erwägungen haben für sphate und Harnstoff im Gegensatz zu Kochsalz Geltung, wobei ıhny allerdings zu der Bemerkung genötigt ist, daß zwar Harn-: an und für sich ein leicht diffundierender Stoff sei, daß aber die Annahme seiner schweren Resorbierbarkeit durch die Epiien der Tubuli beweiskräftige Analoga aufgeführt werden können.

In einer zweiten Arbeit[1]) gelangt Cushny durch eine andere suchsanordnung zu den gleichen Schlüssen. Durch Einschaltung s mäßigen Widerstandes in den Ureter — Gegendrucke bis zu nm Hg — verlangsamt er den Urinstrom und findet diesen langer fließenden Urin beim Vergleich mit der Gegenseite sehr viel nsalzärmer und wohl auch etwas konzentrierter.

Da nach Lindemanns Untersuchungen bei derartigen Drucken Beeinträchtigung der Nierenzirkulation nicht anzunehmen sei, n nach Cushny für diese Urinänderung nur die längere Verweiler in den Tubulis verantwortlich gemacht werden.

Die recht plausibel klingenden Ausführungen des amerikanischen ehrten kann ich nun nicht für beweiskräftige Stützen der Lud-;schen Theorie ansehen; sie stellen eine Möglichkeit des Ge-:hens dar, sind aber kein endgültiger Beweis. Ich freue mich, der Beurteilung des wertvollen Tatsachenmaterials Cushnys cher Meinung wie Filehne[2]) zu sein, was die daraus gezogenen retischen Schlußfolgerungen anlangt.

Trotz dieser ablehnenden Haltung Filehnes scheint mir ein gehen auf Einzelheiten der Arbeiten Cushnys nochmals nötig. ist zunächst zu bemerken, daß Heidenhain nicht behauptet , alle Salze werden im Glomerulus ausgeschieden (auch andere oren zitieren Heidenhain in dieser Beziehung unrichtig), vielır heißt es bei ihm[3]): „ob aber die gesamte Menge der Harne mit dem Glomeruluswasser austritt, möchte ich bezweifeln". l zwei Seiten später wird wiederholt, „daß das Epithel gewisser eilungen der Harnkanälchen ... aller Wahrscheinlichkeit nach h einen Teil der Harnsalze aus der Lymphe sammelt und in das ret der Malpighischen Knäuel überführt."

Daraus folgt meines Erachtens, daß es sich mit dem Heidennschen Gedankengang sehr wohl verträgt, die Annahme zu ıhen, daß Kochsalz in der Glomerulis, Sulfat und Phosphat in

1) Journal of physiology, 28, S. 431.
2) Filehne, Pflügers Archiv. 91, p. 565.
3) Hermanns Handbuch der Physiologie V. 1, Seite 350.

den Epithelien der Harnkanälchen abgeschieden werden. Es scheint mir, daß gerade die mißverstandene Heidenhainsche Theorie — daß nämlich alle Salze im Glomerulus ausgeschieden werden sollen — Cushny zu der Annahme der Filtration und elektiven Rückresorption geführt hat; denn an einer späteren Stelle betont er[1]) ausdrücklich, das Verhalten des Harnstoffs könne zwar nach Bowman-Heidenhain erklärt werden, da aber ein weitgehender Parallelismus zwischen Harnstoff einerseits und Sulfat und Phosphat andrerseits vorhanden sei, und diese letztere ja durch den Glomerulus gehen, bleibe nichts anderes übrig, als das gleiche auch für Harnstoff anzunehmen. Die Konsequenz zu ziehen und zu sagen: dann werden die Sulfate und Phosphate eben auch von den Kanälchenepithelien sezerniert, dazu entschließt sich Cushny nicht, wie ich meine, hauptsächlich wegen seiner irrtümlichen Auffassung der Heidenhainschen Theorie.

Hält man also mit Heidenhain an der Möglichkeit fest, daß ein Teil der Salze, im speziellen Falle die Phosphate und Sulfate, in den Epithelien der Tubuli zur Ausscheidung gelangen, dann lassen sich alle Versuche, wie das Filehne für Cushnys erste Arbeit schon betont hat, erst recht nach Bowman-Heidenhain deuten, beweisen also im besten Falle nichts zugunsten der Ludwigschen Lehre.

Die Versuche Cushnys[2]), die Änderungen der Urinzusammensetzung bei einem nur mäßig erhöhten Ureterdruck zur Entscheidung der hier interessierenden Frage zu verwerten, erfordern — abgesehen von obigen, auch hier geltenden Einwürfen — noch eine weitere Besprechung.

Selbst angenommen, daß bei diesen Gegendruckversuchen die Gesamtblutdurchströmung der Niere sich nicht ändert, so darf man doch Zweifel hegen, ob ein Druck von 15—30 mm Hg im Ureter wirklich ohne Einfluß auf das Nierengewebe ist; dabei denke ich weniger an die Epithelien der Harnkanälchen, deren mehr oder minder kubische Gestaltung sie vor einer derartigen Beeinflussung schützen mag. Wohl aber wird ein erhöhter Gegendruck zu einer stärkeren Füllung des Binnenraums der Malpighischen Kapsel führen. Eine infolgedessen eintretende geringe Behinderung der Glomerularzirkulation kann dann die „Filtration“ stark beeinträchtigen, ohne daß dabei die in der Nierenvene zum Austritt kommende

1) Journal of physiology 28, p. 438.
2) Journal of physiology 28, 431.

lutmenge vermindert zu sein brauchte, da das Blut der Nierenarterie a auch unter Umgehung der Glomeruli Seitenwege — durch die rteriolae rectae verae — zur Vene einschlagen kann. Es wäre ber auch nicht ausgeschlossen, daß die ihrer ganzen Fläche nach dem egendruck ausgesetzten Kapselepithelien dadurch stärker in ihrer unktion beeinträchtigt würden, als die übrigen Nierenepithelien.

Wirkt also in der einen oder anderen Weise schon der leichte egendruck auf die Kapselgebilde, so muß man zum Schlusse kommen, aß auch diese Versuche Cushnys nicht die Gültigkeit der Ludwigschen Filtrationstheorie als zwingend voraussetzen.

Von Loewis Arbeiten über Nierenfunktion sei an diesem Orte ur die erste[1]) besprochen. Loewi nimmt hier eine vermittelnde Stellung zwischen der Filtrations- und Sekretionstheorie ein: die im Blute freigelösten Stoffe werden im Glomerulus filtriert, die in einer Bindung kreisenden Abfallstoffe von den Kanälchenepithelien frei gemacht nnd dem Knäuelfiltrat beigemischt.

Die ersten Versuche Loewis, die neue Belege für die hervorragende Beteiligung des Kochsalzes an der Diurese ergeben, erfordern keine weitere Besprechung. Dagegen sei auf die Versuche, lie sich mit der P_2O_5-Ausscheidung beschäftigen, eingegangen.

In Versuch VII bleibt infolge Salpeterdiurese, „während die Chloride absolut und prozentual ansteigen, die Phosphorsäureausscheidung ganz unbeeinflußt."

In Versuch VIII steigt infolge Salpeterinjektion die Urinausscheidung um etwa 20 Proz.[2]) an, die Kochsalzzunahme ist geringfügig; dagegen sinkt P_2O_5 von 74 und 76 mg der Vorperioden auf 14 mg herab. Auch nachdem infolge Wassereinführung in den Magen die Salpeterdiurese fast zu einer Verdoppelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung geführt, erreicht die P_2O_5 - Ausscheidung mit 62 mg nicht wieder ihren Ausgangspunkt.

In Versuch IX wird in Achtstundenperioden am phlorizinisierten Hund der Einfluß der „Trinkdiurese" (2 Liter Wasser) studiert. Während die Chloride auf das Doppelte ansteigen, bleiben die Phosphate gleich; letzterer Wert steigt aber bei abgeklungener Diurese um 10 Proz. an. Ich glaube, daß man bei Diureseversuchen keine Achtstundenperioden nehmen darf, da man dann nicht übersehen kann, was auf Rechnung der Stoffwechselvorgänge, und was auf Rechnung der Diurese zu setzen ist.

---

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 48. p. 410.

2) In dieser Periode stimmen die Werte erst, wenn man annimmt, daß es statt 56 ccm etwa 65 ccm heißen soll.

In Versuch X steigen durch intravenös infundierte Salpeterlösung die Diurese auf das $2\frac{1}{2}$fache, die Chloride auf das 10fache, während die P_2O_5-Ausscheidung auf die Hälfte heruntergeht. Leider hat Loewi zu gleicher Zeit auch $\frac{1}{2}$ g Phlorizin injiziert, so daß Salpeterwirkung und Phlorizin sich möglicherweise störend beeinflussen; geht doch aus der zweitnächsten Zeile des Versuchs — übrigens auch aus dem Vortrag von Spiro und Vogt[1]) und aus eigener Erfahrung — hervor, daß Phlorizin die P_2O_5-Ausscheidung verringern kann. Ich glaube aber, da im vorliegenden Versuch im Gegensatz zu der sonst bekannten Phlorizinwirkung (cf. Loewi[2]) die Kochsalzausscheidung sogar ansteigt, an dem Abfallen der P_2O_5-Werte das Phlorizin in diesem Falle nicht anschuldigen zu sollen.

Aus diesen Versuchen zieht nun Loewi den Schluß, daß Diurese die Phosphorsäureausscheidung im Gegensatz zu der der Chloride gar nicht beeinflußt. Ich halte das nicht für gerechtfertigt. Ausscheiden aus der Diskussion muß zunächst aus dem angeführten Grunde, und weil auch sonst[3]) bekannt ist, daß die Trinkdiurese anders verläuft als die Salz- und Purindiurese, der Versuch IX. In den übrigen drei Versuchen bleibt einmal die P_2O_5-Ausscheidung ungefähr gleich, zweimal zeigt sie eine deutliche Senkung. Ich glaube, dafür eine Erklärung zu haben, die gleiche, die ich bei der Besprechung meiner Versuche VIII und X gab, daß nämlich der Nichtanstieg oder die Minderausscheidung der P_2O_5 infolge einer Verdrängung dieses Körpers durch den Salpeter in den Epithelien der Harnkanälchen zustande kommt. — Die Verminderung der Phosphatausscheidung ist übrigens schon Anten[4]) aufgefallen, der 1901 gefunden hat, daß bei der Purindiurese der Prozentgehalt an Phosphaten nur eine geringe Verminderung, keine Verminderung oder eine Vermehrung erfährt, während bei Salpeterdiurese ein deutliches Sinken eintrat. Leider sind die absoluten Mengen nicht angegeben; immerhin darf man, da er auch anführt, daß bei der Salzdiurese die gesamte Harnstoffmenge und N-Menge vermindert ist, das gleiche für P_2O_5 mutmaßen.

Wenn Loewi nun fortfährt, daß mit der gesteigerten Wasserausscheidung durch die Niere auch die Ausfuhr von Harnstoff und Kochsalz vermehrt ist, während die der Phosphorsäure nicht geändert

1) Verhandlungen des XX. Kongresses f. inn. Med. S. 524.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 50, p. 326.
3) Filehne, speziell Ruschhaupt, Pflügers Archiv. 91, 595.
4) Anten, Arch. internat. de pharmacodyn. VIII, 455.

wird, so ist hier ein Zwischeneinwurf nötig: für die Vermehrung der N-Ausscheidung durch Diurese findet sich bei Loewi nur ein experimenteller Beleg, der oben beanstandete Wasserdiureseversuch am Phlorizinhund in Achtstundenperioden. Während hier nun die Diurese sich versechsfacht, steigt die N-Ausscheidung um 10 Proz. Aber wahrscheinlich bezieht sich die Angabe, daß mit der gesteigerten Wasserausscheidung auch die Harnstoffausscheidung steige, auf die bei Loewi zitierten Stundenversuche Rosemanns, der am Menschen einen gewissen Parallelismus zwischen Wasser- und Stickstoffausscheidung fand, und auf die Versuche Rosts. Nun beweist doch ein derartiges Verhalten noch lange nicht, daß, wie Loewi will, der Harnstoff durch den Glomerulus geht; es kann doch sehr wohl die stärkere Glomerulustätigkeit mit einer stärkeren Arbeit der Kanälchenepithelien Hand in Hand gehen; oder man braucht noch nicht einmal das anzunehmen; es können auch durch den stärkeren Flüssigkeitsstrom die Epithelien rein mechanisch besser ausgelaugt werden; auf derartige Möglichkeiten weist schon Heidenhain[1]) hin. Erst recht unhaltbar wird die Lokalisation des Harnstoffaustritts in den Glomerulis natürlich in dem Moment, in dem man den Epithelien der Tubuli ein wassersezernierendes Vermögen zuschreiben sollte. Der Ausscheidungsort des Harnstoffs in der Niere ist also zum mindesten zweifelhaft, und es kann daher in den sich hier unmittelbar anschließenden Erörterungen der Harnstoff wegfallen.

Da nun an dem verschiedenen Verhalten von Cl und P_2O_5 bei der Diurese die Materialzufuhr deshalb nicht schuld sein kann, weil die Niere durch den gesteigerten Afflux auch mehr P_2O_5 erhält, so muß nach Loewi der Ausscheidungsmodus der P_2O_5 ein anderer sein, als der von NaCl und Wasser; d. h. während diese filtriert werden, wird die P_2O_5 sezerniert. Und zwar soll sie deshalb nicht filtriert werden, weil sie nicht freigelöst ist. Gelingt es nun, über die Grenzen der Bindungsfähigkeit der Blutkolloide hinaus Phosphate im Blute anzureichern, so muß eine dann einsetzende Diurese zu einer „Filtration“ der P_2O_5 führen.

In der Tat gelingt es Loewi im Versuche XI, ein Hinaufgehen der P_2O_5-Ausscheidung von 22 auf 50 mg durch Koffein und dann nochmals von 4 auf 19 mg durch Salpeter zu erreichen. „Da sich nun, soweit ich sehe, der Versuch von den bisherigen nur durch das Kreisen sicher überschüssiger, d. h. in freier Lösung befindlicher Phosphorsäure im Blute unterscheidet, so halte ich es für in hohem

1) l. c., Seite 353.

Maße wahrscheinlich, daß darüber, ob ein kristalloider Körper mit dem Wasser durch den Glomerulus filtriert, oder durch echte Sekretion entleert wird, jeweils sein Zustand entscheidet, ob er nämlich in echter Lösung oder in kolloider Bindung kreist."

Ich glaube, man kann die Dinge anders auffassen, als Loewi. Denn der Versuch unterscheidet sich sehr wohl auch sonst noch von den vorhergehenden Versuchen. Der Versuch XI ist nämlich derselbe wie XIV und XX; während aber aus den beiden ersten Tabellen immer nur die Ausscheidungsverhältnisse für einen Stoff — Phosphorsäure und Zucker — ersichtlich sind, gibt die Zusammenstellung des Versuchs in Tabelle XX auch die Kochsalzausscheidung Da findet sich nun die merkwürdige Tatsache, daß in bezug au Kochsalz sich das Tier abnorm verhält, ganz anders als die Tiere von Cushny. Anstatt der Regel nach abzufallen, steigt nämlich hier mit sinkender Diurese der NaCl-Gehalt von 0,77 und 0,83 Proz auf 1,63 und 3,12 Proz. Auf die Ursache dieser Steigerung braucht zunächst nicht eingegangen zu werden. Gleichzeitig fällt die P_2O_5-Ausscheidung von 44 auf 22 mg und von 23 auf 4 mg. Es wäre a priori immerhin möglich, daß das Vorherrschen der Chloride die Ausscheidung der Phosphate beeinträchtigte. Diese Perioden mit geringer P_2O_5-Ausscheidung dienen Loewi als Vorperioden zu den Diureseperioden, in denen die Diurese auf das 3—4fache und die P_2O_5-Ausscheidung von 22 auf 50 und von 4 auf 19 mg steigt.

Nun habe ich mich oben schon Heidenhains Ansicht angeschlossen, daß ein derartiges Verhalten bei der Diurese noch nicht Bestimmtes für die Filtrationshypothese bewiese, daß es ebenso gu durch Sekretion der Tubuliepithelien zustande kommen könne. Di gleiche Ansicht finde ich von Asher in dessen IV. Mitteilung ve treten. Zugunsten dieser Auffassung dürfte geltend gemacht werde können, daß in der folgenden Periode, in der Diurese und Kochsal ausscheidung sich kaum geändert haben, die P_2O_5 wieder auf 23 m sinkt. Meine Erklärung des Versuchs wäre dann: während eine Diurese von 5 ccm in 10 Minuten werden bei starkem P_2O_5-Vorr des Tieres 22 mg ausgeschieden; nun kommt die Vervierfachun des Wasserstroms und wäscht die Epithelien stärker aus, als es vorh der Fall war: die Folge ist der Anstieg der P_2O_5 von 22 auf 50 m Wenn jetzt der fast gleiche Wasserstrom der nächsten Periode n 23 mg zu Tage fördert, so kann nach Lage des Versuchs für dies Absinken des Wertes keine Verarmung des Tieres verantwortli gemacht werden, sondern nur die durch die vorhergehende Diure bewirkte bessere Auslaugung der Epithelien. Daraus würde i

folgern, daß auch in diesem Falle die P_2O_5 in den Epithelien der Tubuli sezerniert wurde. — Weiter wäre noch zu bemerken, daß hier die Wirkung der Diuretica erheblich stärker ist, als in den anderen P_2O_5-Versuchen (vom Achtstundenversuch wieder abgesehen), ferner daß der vorliegende Kaninchenversuch sich von den Hundeversuchen noch durch die Periodendauer unterscheidet: beim Kaninchen zehn Minuten und beim Hunde mindestens zwei Stunden. Vielleicht verdient auch dieser Unterschied Berücksichtigung; es wäre doch möglich, daß auch ohne Phosphatanreicherung eine Niere in den ersten Minuten auf den Peitschenhieb eines Diureticums mit vermehrter P_2O_5-Sekretion oder auch nur mit vermehrter P_2O_5-Ausspülung reagierte; natürlich würde das dann bei zweistündiger Dauer des Versuchs wieder verwischt werden können.

Erscheint also die an dem Beispiel der überschüssigen P_2O_5 von Loewi versuchte Stützung der Filtrationshypothese als anfechtbar, so gelten ähnliche Erwägungen auch für die Austrittsstelle des Zuckers*) bei Hyperglykaemie; (auf die Phlorizinglykosurie braucht hier nicht eingegangen zu werden). Die Steigerungen der Zuckerausfuhr sind nirgends so groß, daß sie nicht auch durch vermehrte Sekretion oder Abspülung erklärt werden könnten; sie sind durchaus nicht so ausgiebig wie die der Chloride die oft viel stärker ansteigen, als der Diurese entspricht. Weiter ist zu berücksichtigen, daß nach Jakobj[1]) Koffein an sich schon Glykosurie hervorruft, wie Rose[2]) für das Theobromin zeigte, wohl durch Steigerung des Blutzuckergehalts. Und ob bei der Salpeterdiurese nicht ähnliches mitspielt? Außerdem wäre noch der Möglichkeit Erwähnung zu tun, die Loewi für das Kochsalz angibt, daß nämlich „das leicht diffundierende Natriumnitrat in die Gewebszellen des ganzen Körpers eindringt und dadurch Kochsalz diosmotisch herausdrängt und in Harn und Blut überführt". Aber was dem Kochsalz recht ist, ist dem Zucker billig. — Es käme dann in diesen Versuchen Loewis als Ursache der vermehrten Zuckerausscheidung noch eine Steigerung des Blutzuckergehalts mit in Betracht.

Der letzte Teil der Arbeit Loewis geht auf die Frage der Rückresorption in den Harnkanälchen ein. Es war Loewi

*) Anmerkung bei der Korrektur. Den Nichtübertritt des normalen Blutzuckers in den Urin erklärt Loewi mit dessen kolloidaler Bindung. Neuerdings ist diese Auffassung unhaltbar geworden durch den Nachweis Ashers und Rosenfelds (Zentralbl. f. Physiol. 7. Okt. 1905), daß der normale Blutzucker diffusionsfähig ist.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35, Seite 213.

2) „ „ „ „ „ „ „ 50, „ 15.

aufgefallen, daß der Kochsalzgehalt des Urins oft höher ist, als der des Serums, und bei der Diurese stark abnehmen kann. Das stimmt natürlich nicht mit der Auffassung Cushnys, nach der doch die Verweildauer des Glomerulusfiltrats in den Harnkanälchen für den Kochsalzgehalt des Urins ceteris paribus bestimmend ist, da mit dem Wasser Kochsalz zurückresorbiert werde. Wenn dem so wäre, könnte natürlich der Kochsalzgehalt des Urins überhaupt nicht oder nicht nennenswert über den des Serums ansteigen. Nun kommen aber, beim Kaninchen wenigstens, Werte bis 3,8 Proz. vor. — Loewi erklärt dieses Verhalten damit, daß während der normalen Harnabsonderung Wasser ohne Kochsalz resorbiert wurde, und während der Diurese die Wasserresorption vermindert war. „Das Kochsalz wird also trotz seiner großen Diffusibilität nicht unter allen Umständen zurückresorbiert.“ Loewi glaubt durch einen Versuch beweisen zu können, daß der Kochsalzbestand des Organismus für Eintritt und Umfang der Rückresorption von Wichtigkeit ist.

In dem schon oben teilweise besprochenen Kaninchenversuch erzielte er durch Heufütterung ein sehr kochsalzreiches Tier. Als Belege für diesen Kochsalzreichtum gibt er an, daß ein Tier mit Rübenfutter — ich rechne Durchschnittswerte aus Loewis Zahlen — 220 ccm Harn mit 0,425 ccm Proz. Na Cl, ein Kaninchen mit Heufutter 23,5 ccm Harn mit 2,485 Proz. Na Cl ausscheidet. (Ein Rübenkaninchen scheidet also täglich 0,93, ein Heukaninchen 0,58 g Na Cl aus.)

Daß es sich bei dem zu dem entscheidenden Versuch dienenden Kaninchen, das mit einem Kochsalzprozentgehalt des Urins von 1,6 Proz. in das Experiment eintrat, um ein „sehr kochsalzreiches Tier“, d. h. ein Tier mit hohem Kochsalzbestand, gehandelt hat, kann ich Loewi nicht ohne weiteres zugeben. Aus dem hohen Kochsalzgehalt des Urins darf man das meines Erachtens nicht folgern; der Kochsalzgehalt ist hoch, weil das Tier trocken gefüttert ist und nur einen spärlichen, aber konzentrierten Urin ausscheidet. Wirklichen Kochsalzreichtum eines Tieres würde ich nur aus einer Bilanz folgern; leider sind mir zuverlässige Zahlen über Chlorgehalt des Heus und der Rüben nicht zugänglich;[1]) dann käme es ja immer noch auf die Menge des Futters an. — Ich kann es also nicht für bewiesen, aber auch nicht für unmöglich halten, daß das Tier wirklich kochsalzreich war; sicherer scheint mir zu sein, daß es infolge Trockenfütterung wasserarm war.

1) Aus Dietrich u. König, Zusammensetzung der Futtermittel, ergeben sich nur wenige stark voneinander abweichende Cl-Werte; bezogen auf den N-Gehalt des Futters, ließ sich daraus kein Chlorreichtum des Heus berechnen.

Rechnet man den Versuch durch, so wurden 0,585 NaCl in-
ıdiert. In 1 Stunde 25 Min. scheidet das Tier 1,167 g aus, also
,582 mehr, als es bekommen hat. Jedenfalls hätte das Tier im Mo-
ıente des NaCl-Prozentanstiegs auf 3,12 Proz. schon ein Kochsalz-
efizit von 0,32 g aufgewiesen; nach Loewis Auffassung hätte es auch
etzt noch als ein sehr kochsalzreiches Tier bezeichnet werden müssen.

Aber auch Cushnys Tiere hatten zu einer Zeit, zu der die
Ia Cl-Ausscheidung sich Null näherte, wie Cushny[1]) in Überein-
timmung mit den Erfahrungen von Magnus betont, noch einen
roßen Kochsalzüberschuß. So hatte Kaninchen Nr. 1 noch eine Re-
ention von 0,82 g Kochsalz. Ich meine, auch wenn Cushnys Tier
inen verdünnten und deshalb sehr chlorarmen Harn entleerte (woraus
.oewi die Kochsalzarmut dieser Tiere folgert), so darf es doch nach
lieser Retention nicht mehr als kochsalzarm bezeichnet werden.
)der man müßte einen Unterschied machen zwischen Körperkochsalz
ınd eingespritztem Kochsalz.

Sicherer fundiert als der Unterschied des Kochsalzbestandes
cheint mir der des Wasserbestandes bei den Tieren Cushnys und
.oewis zu sein. Erstere sind wasserreich, letzteres wasserarm; ob
rstere nach der Diurese schon als wasserarm zu bezeichnen sind,
äßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, es erscheint mir aber nicht
wahrscheinlich. Das Trockenfutterkaninchen Loewis hatte bei dem
ersten Anstieg des Kochsalzprozentsatzes schon etwa 20 ccm Wasser
seines Bestandes, und weitere 37 infolge Koffeïndiurese verloren, als
der Anstieg auf 3,12 Proz NaCl erfolgt, muß also zu dieser Zeit als
besonders wasserarm bezeichnet werden. Wenn man mit Loewi
die Rückresorptionshypothese durch die an sich ja recht plausibele
Einführung der Zweckmäßigkeitsidee ergänzt, so würde im vorliegenden Falle wegen der sehr wahrscheinlichen Wasserarmut eine
stärkere Rückresorption von Wasser zu erwarten sein; die Ablehnung
des den Kanälchenepithelien dargebotenen Kochsalzes wäre dann
wegen Wassermangels des Organismus und nicht wegen absoluten
Kochsalzreichtums erfolgt: mit andern Worten: Loewi hätte die
Tiere nicht als bedingungslos kochsalzreich -oder arm bezeichnen
sollen, sondern als kochsalzreich oder -arm im Verhältnis zu ihrem
Wasservorrat.

Aber auch nach dieser Richtigstellung kann die teleologische
Betrachtungsweise Loewis nur bedingte Befriedigung gewähren,
da sie uns auf einen ganz verwickelten Rückresorptionsmodus hin-

1) l. c. Bd. 27, Seite 434.

weist, auf Regulationsvorrichtungen in den Kanälchenepithelien, die uns vorderhand noch unbekannt sind. Liegen die Verhältnisse aber derart kompliziert, daß man von einer „Sekretion" der Epithelien aus dem Lumen der Kanälchen in die Lymphe oder ins Blut sprechen müßte, so würde ich eine derartige Harnsekretionstheorie doch als nicht eben wahrscheinlich bezeichnen und einer umgekehrten Richtung des Sekretionsstroms — wegen der Analogie mit allen anderen Drüsen — den Vorzug geben.

Damit ist noch nicht die Möglichkeit einer Rückresorption überhaupt in Frage gestellt; es wird aber zu erörtern sein, ob ihr die ihr zugeschriebene große Rolle wirklich zukommt. Zunächst seien die Tatsachen, die eine Rückresorption beweisen sollen, aufgezählt. Für alle sich auf Harnbereitung unter gesteigertem Ureterdruck beziehenden Angaben haben meine obigen Einwürfe Geltung: sie können ebensogut durch eine Änderung der Sekretion bedingt sein.

Die gegen die volle Beweiskraft der Markkegelexstirpationsversuche Ribberts gemachten Bedenken hat später ihr Autor selber[1]) gerne als berechtigt anerkannt; bei einer Nachprüfung ist Boyd[2]) zu ganz anderen Resultaten gekommen. Auf Grund neuer, noch nicht veröffentlichter Versuche von Hausmann ist allerdings kein geringerer als H. Meyer[3]) in einem Vortrag für die Beweiskraft der Markkegelexstirpation eingetreten. Der aus der menschlichen Pathologie als Analogon von Hamburger zitierte Fall Buyniewiczs scheint mir auch eine andere Deutung zuzulassen und deshalb nicht beweiskräftig zu sein. — Unbesprochen lasse ich hier die Versuche, aus dem Verhalten von Farbstoffen Rückschlüsse auf die Resorption in den Harnkanälchen zu ziehen, nachdem die Untersuchungen von Gurwitsch[4]) und Hoeber und Koenigstein[5]) eine Sekretion einiger Farbstoffe in den Kanälchenepithelien ergeben haben. — Wenn ich meine Meinung über die Frage der Rückresorption aussprechen darf, so kann aus dem vorliegenden Material höchstens geschlossen werden, daß eine Rückresorption stattfinden *kann*, nicht daß sie tatsächlich in einem erheblichen Betrage stattfindet. Dazu kommt, daß neuerdings Gurwitsch[4]) durch eine Art Umkehrung des an sich leider nicht beweiskräftigen

1) Bibliotheca medica C, Heft 4. Kassel 1896. p. 11.

2) Journal of physiology, 28, p. 76.

3) Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwissenschaften zu Marburg. 1902. p. 92.

4) Gurwitsch, Pflügers Archiv, 91, Seite 71.

5) Höber u. Königstein, ebenda, 108.

ıßbaumschen Versuchs die Rückresorption für die Froschniere m mindesten unwahrscheinlich gemacht hat. In allerletzter Zeit ıd dann durch Asher[1]) und seine Schüler weitere schwerwiegende :denken gegen die Rückresorption geltend gemacht worden.

Auch Erich Meyer[2]) kommt zum Schluß, daß es an stringenı Beweisen für eine unter normalen Verhältnissen bestehende ıckresorption noch fehlt.

Aus meinen Versuchen nun möchte ich für die Frage der Rücksorption folgendes schließen: In Versuch VIII stellte es sich am Ende s Experiments heraus, daß das Serum 1,30 Proz. Kochsalz enthielt. 'as entkräftet gleichzeitig die Behauptung Biberfelds[3]), es sei ›her festgestellt, daß im kreisenden Blut selbst nach Einbringung ößerer Salzmengen niemals ein erheblicher Zuwachs im Salzgehalt ›nstatiert werden kann). Wenn nun wirklich im Glomerulus eine 'iltration" stattgefunden haben sollte, müßte das Filtrat doch gleiche ochsalzkonzentration wie das Serum besitzen; es tritt aber nur it 0,84 Proz. NaCl zu tage. Es wäre also Kochsalz von einem :te niederer Konzentration weg resorbiert worden, selbstverständlich ır durch eine aktive Zelltätigkeit. Wenn nun nach Loewis ›htigem Gedanken die ganze Rückresorptionshypothese nur unter :r Voraussetzung der Zweckmäßigkeit Giltigkeit hat, so lautet hier e nur zu verneinende Frage: hat es für den Hund bei einer Rention von 32 g NaCl einen Zweck, Kochsalz rückzuresorbieren? h glaube, die Rückresorption von reinem Wasser und die stärkere indickung des Urins wäre zweckdienlicher gewesen. — Für den ılb so schweren Hund von Versuch VII, der eine Kochsalzretention ›n 14 g hatte, dürften bei einem NaCl-Gehalt des Urins von 72 Proz. die gleichen Erwägungen Geltung haben.

Wenn wir nun nach dem Gesagten es ablehnen müssen, der ückresorption eine weitgehende Beteiligung an dem Harnbereitungsrozeß einzuräumen, so müssen wir uns jetzt die Frage vorlegen: ie ist es möglich, daß bei einem Kochsalzgehalt des Serums von 3 Proz. der Harn nur 0,84 Proz. aufweist? Ich sehe nur zwei Wege :r Erklärung: entweder wird im Glomerulus eine 1,3proz. Lösung :reitet, die dann in den Epithelien durch Zutritt einer kochsalz'meren Lösung von Harnstoff und Phosphat verdünnt wird, oder ıs Glomerulusprodukt weist von vornherein ein Defizit an NaCl

1) Asher, Beiträge zur Physiol. d. Drüsen. III—VI, Zeitschr. f. Biol. u. 46.

2) Meyer, D. Arch. f. klin. Med. 82. S. A. p. 68.

3) Biberfeld, Pflügers Archiv, 105, S. 308.

auf. (Ich mache an dieser Stelle zunächst die Annahme, daß mit der Zurückweisung der Rückresorption die Filtrationshypothese noch nicht beseitigt ist.)

Ich halte nun die in dieser Form gestellte Alternative auf Grund des vorliegenden Materials für vorläufig noch nicht beantwortbar. Wenn ich — unter Ausschluß der Rückresorption — nach den Erfahrungen aller anderen Versuche annehme, daß wegen des Blutdruckabsturzes am Schlusse der Versuche VII und VIII die Gesamtmenge des im Glomerulus abgeschiedenen Kochsalzes ganz oder fast Null ist, so muß ich nach der Filtrationshypothese das gleiche für das Glomerularwasser annehmen; mischen sich aber diese geringen Mengen mit einem erheblichen Multiplum von Kanälchensekret, so ist jeder Rückschluß auf die ursprüngliche Beschaffenheit des Knäuelprodukts unstatthaft.

Ich möchte also für Versuch VII und VIII zunächst — vielleicht aber auch verallgemeinernd — annehmen, daß bei derartigen niederen Blutdrucken die Glomerulusfunktion darniederliegt, und daß die trotzdem in unseren Versuchen deutliche Urinsekretion (einschließlich der Wasserausscheidung) vorzugsweise in den Epithelien der Harnkanälchen — wahrscheinlich der gewundenen — zustande kommt.

Mit dieser Annahme würde sich auch die Schwierigkeit beseitigen lassen zwischen der Vorstellung Starlings, daß eine Filtration im Glomerulus einen Blutdruck von mehr als 30 mm Hg erfordert, und der Tatsache, daß noch bei weit niedereren Blutdrucken Urinsekretion beobachtet wurde (8 mm Hg in der Carotis).[1]) — In Versuch VII war bei 22—26 mm Hg noch gute Urinsekretion vorhanden. Eine der Wirklichkeit nicht Gewalt antuende Auffassung wird daraus nur schließen können, daß in derartigen Fällen die Glomerulusfiltration weit hinter der Sekretion der Epithelien an Bedeutung zurückbleibt.

Ist man aber so zu der Annahme veranlaßt, daß eine regelrechte Urinsekretion noch bei darniederliegender Glomerulusfunktion stattfinden kann, so muß man sich fragen, ob nicht auch schon für normale Verhältnisse ein erheblicherer Teil des Urinwassers, als man gemeinhin annimmt, aus den Epithelien der Tubuli stammt. Eine derartige Anschauung würde über die von Heidenhain wohl noch hinausgehen. — Ein Beispiel einer sehr schlechten Glomerulusfunktion scheint mir Versuch VIII darzubieten.

Wenn oben für die Versuche VII und VIII gesagt wurde, daß über die Beschaffenheit des Glomerulusprodukts am Schlusse des Versuchs

1) Citiert nach Hamburger II.

ichts Bestimmtes behauptet werden könne, so liegen möglicherweise
ı anderen Versuchen während der Änderungen der Diurese die
'erhältnisse günstiger. Wenn bei der Theophyllindiurese die P_2O_5-
nd N-Ausscheidung nur eine unbedeutende Steigerung erfährt, und
ɔh das Gleiche für das in den Versuchen mit mäßiger Kochsalz-
.nreicherung nur zu einem sehr niederen Prozentsatz anzusetzende
Kanälchenkochsalz annehme, so verlaufen in beiden Fällen gleich-
innig mit den Diuresekurven die Kochsalzkurven. Wenn z. B. in
/ersuch I bei der Theophyllinwirkung die Gesamtwasserausscheidung
:twa auf das Doppelte, die Kanälchensekretion um etwa 1/3, da-
gegen die Kochsalzausscheidung auf das 8 3/4 fache ansteigt, so ist
:unächst zu erörtern, wie in der Vorperiode die Funktion des Glo-
nerulus gewesen ist. Entweder war sie sehr gering; dann läßt sich über
lie Zusammensetzung seines Produkts nichts sagen, da dann eine starke
ubuläre Wassersekretion bestanden haben muß. Oder die Wasseraus-
scheidung ist im wesentlichen glomerular; dann wurde dort ein sehr
:hlorarmes Produkt gebildet. Tritt jetzt unter Theophyllin die ge-
schilderte Urinänderung ein, so genügt für den Fall I die einfache
Annahme einer Vermehrung des Glomerularproduktes ohne Ände-
'ung seines Kochsalzgehalts, falls dieser in der Vorperiode nicht
:rheblich unterhalb eines dem Kochsalzgehalt des Serums ent-
sprechenden Wertes gelegen hat. War der Kochsalzgehalt des Glo-
nerularprodukts in der Vorperiode aber gering, so ist im Prinzip
lie gleiche Theophyllinwirkung wie in dem Falle II anzunehmen,
ıämlich eine Qualitätsänderung des Glomerulusprodukts, d. h. Zu-
ıahme seines Kochsalzgehalts. Ähnliche Überlegungen haben auch
ür die Salpeterdiurese und wohl ebenso für die anderen Diuretica
Geltung. Sie sind selbstverständlich nur solange berechtigt, als
keine sicheren Tatsachen darauf hinweisen, die Quelle des Koch-
salzplus in den Kanälchenepithelien zu suchen.

Zugunsten einer derartigen, die Kochsalzkonzentration des Glo-
merulusprodukts in die Höhe treibenden Wirkung der Diuretica
könnte noch angeführt werden, daß in Pototzkys[1]) und meinen
von niederer Kochsalzkonzentration des Urins ausgehenden Versuchen
gelegentlich der Anstieg der Kochsalzkonzentration sogar nach dem
ersten Höhepunkt der Diurese am höchsten sein und sie beträchtlich
überdauern kann. Das würde dann heißen, daß unter Umständen
der Reiz zur Kochsalzsekretion im Glomerulus stärker wirksam sein
kann als der zur Wassersekretion.

---

1) Pflügers Archiv 91, p. 584.

Als spezifische Anregung der glomerularen Kochsalzsekretion — im Sinne der Konzentrationserhöhung des Glomerulusprodukts gemeint — könnte unter Umständen, auf die ich unten noch zurückkomme, auch die von Erich Meyer[1]) gefundene Tatsache angesehen werden, daß bei Diabetes insipidus Theophyllin unter Gleichbleiben der Harnmenge die Kochsalzausscheidung stark steigern kann.

Es ist zweifellos merkwürdig, daß Mittel, von denen wir annehmen, daß sie hauptsächlich in den Kanälchenepithelien ausgeschieden werden und dort reizend wirken könnten, trotzdem den Glomerulus im oben geschilderten Sinne beeinflussen sollen.

Das führt zu einer Erörterung darüber, ob wir nicht vielleicht allen bisherigen Anschauungen zum Trotze für diese Fälle die Stätte der Wasser- und Kochsalzausscheidung vom Glomerulus weg in die Kanälchenepithelien verlegen sollen. Dem scheinen zwei Bedenken entgegen zu stehen: erstens würde das dazu führen, die ganze Auffassung des Glomerulus als wasserausscheidendes Organ überhaupt fallen zu lassen, und zweitens bestünde die zwar nicht unüberwindliche Schwierigkeit, daß dann bei einer Diurese auch die andern Urinbestandteile — hinreichenden Vorrat an ihnen vorausgesetzt — mit Wasser und Kochsalz proportional ansteigen müsten; das tun sie aber durchaus nicht. Bis derartige Vorstellungen, wie die eben geschilderten, eine sichere Begründung erfahren, müssen wir es einstweilen für wahrscheinlicher halten, daß die Diuretica zwar ihrer überwiegenden Menge nach in den Kanälchen ausgeschieden werden, aber trotzdem, sei es durch direkte chemische Beeinflussung des Glomerulus, sei es durch eine, uns in ihrer Wesenheit zurzeit noch unbekannte Kuppelung zwischen der Funktion der Kanälchenepithelien und des Glomerulus indirekt auf diesen rückwirken. Die an sich wahrscheinliche Verknüpfung beider Funktionen kann seit den Versuchen von Asher und Michaud[2]) als Tatsache betrachtet werden.

Während wir bis jetzt Diuresen betrachtet haben, die mit vermehrter Chlorausscheidung einhergehen, gibt es aber auch solche, bei denen das Kochsalz nicht oder nur unbedeutend vermehrt ist: ein physiologischer Vorgang, die Trinkdiurese, und ein pathologischer, der Diabetes insipidus. Hier einige Beispiele für die Trinkdiurese: ein Kaninchen von Ruschhaupt[3]) scheidet vor Wassereinfuhr in

1) D. Arch. f. klin. Med. 82, 1.
2) Zeitschr. f. Biol. 46, S. A. p. 39/40.
3) Pflügers Arch. 91, p. 598.

:n Magen pro Stunde 1,8 mg Kochsalz aus; obwohl sich jetzt die iurese versiebenfacht, erscheinen nur 4,4 mg Kochsalz im Harn, ınn bei zwanzigfacher nur 3,6 und bei neunfacher gar nur 0,4 mg; ıbei kann von einer Kochsalzverarmung selbstverständlich keine ede sein. — Auch der Wasserdiuresehund Loewis verhält sich icht wie ein Tier mit Purin- oder Salzdiurese; die Kochsalzaus- ›heidung nimmt zwar bei versechsfachter Diurese um 76 Proz. zu; ieser beträchtlich erscheinende Kochsalzanstieg entspricht aber nur 19 mg, einer für die Kochsalzausscheidung eines 20 kg schweren undes in acht Stunden recht minimalen Menge.[1]) — Vom Menschen t ebenfalls bekannt, daß die Wasserdiurese nicht mit Ansteigen er Kochsalzkonzentration einherzugehen braucht. Als Beispiel einer 'rinkdiurese diene folgendes:

Zufuhr von 1 Liter Wasser 6—6 Uhr 10 Min. morgens. Bettruhe.

Zeit	Menge	Menge pro Minute	λ_{25}	NaCl %	P_2O_5 %	λ : NaCl	λ : P_2O_5	P_2O_5 : NaCl
X—6	180 ccm	? ccm	238	0,86	0,253	277	94	29
›—7^{30}	380 „	4,2 „	171	0,61	0,160	281	107	26
^{30}—8^{15}	360 „	8,0 „	88	0,28	0,068	314	129	24
^{5}—10^{15}	325 „	2,7 „	84	0,27	0,060	313	141	22

Auch in diesem Falle fehlt die präponderierende Rolle des ochsalzes. Beim Vergleich der Quotienten von einer Periode zur ächsten findet man nur unbedeutende Änderungen der Urinzu- ımmensetzung, die jedenfalls nicht vorwiegend das Kochsalz betreffen.

Wie ist nun der Unterschied zwischen der Purin- und Salz- iurese einerseits, der Trinkdiurese und der mit dieser vielleicht zu iner Gruppe zu vereinigenden Polyurie des Diabetes insipidus ndererseits zu erklären? — Zunächst müssen wir uns über die orgänge in der Niere bei der Trinkdiurese klar werden; die 7asserausscheidung muß entweder glomerulär oder tubulär sein. ine sichere Entscheidung läßt sich nicht treffen, auch nicht unter erücksichtigung des folgenden Gedankengangs: ist die Wasseraus- ›heidung glomerulär, so hätten wir den neuen Fall vor uns, daß in reichlich fließendes Glomerulusprodukt kochsalzarm wäre; wenn 'ir diese Möglichkeit als unwahrscheinlich bezeichnen, so müssen 'ir eine tubuläre Wasserausscheidung annehmen. (Vergl. auch S. 355.)

1) Die möglicherweise die Cl-Ausscheidung vermindernde Wirkung des hloridzins würde in allen Perioden des Loewischen Versuchs gleichmäßig ıtreffen.

Die gleichenBetrachtungen gelten für den Diabetes insipidus. Wenn nun in Erich Meyers Theophyllinversuch die Kochsalzprozente bei gleichbleibender Urinmenge über das Doppelte steigen können, so bestehen zwei Möglichkeiten: entweder tritt unter dem Theophyllinreiz zur glomerularen Wasserausscheidung die oben begründete glomerulare Kochsalzsteigerung dazu, oder im zweiten Falle der tubulären Wasserausscheidung und der darniederliegenden Glomerulartätigkeit würde diese durch das Theophyllin geweckt und zu vermehrter Wasser- und Kochsalzausscheidung angeregt; die weiter notwendig werdende Annahme, daß dann die Tubuli soviel Wasser weniger abzuscheiden haben, als die Glomeruli produzieren, begegnet wohl kaum Schwierigkeiten.

Mit der Annahme einer doppelten Ausscheidungsstelle des Kochsalzes finden auch die Versuche Pototzkys[1]), eines Schülers von Filehne, über das Verhalten des kochsalzreichen und kochsalzarmen Kaninchens bei der Diurese ihre Erklärung. Wenn beim salzarmen Tiere mit einem nur Kochsalzspuren enthaltenden Urin unter Diuretinwirkung der Prozentgehalt an Kochsalz bis auf 0,87 steigt, während er beim Salztiere von 2,3 Proz. auf 1,2 und 1 Proz. heruntersinkt, so scheint mir das folgenden Grund zu haben: Im ersten Falle schieden die Tiere vor und bei der Diurese in den Kanälchen kein oder nur sehr wenig Kochsalz aus, und fast alles Kochsalz, das sich im Diureseurin findet, entstammt den Glomerulis. Im Falle des Salzreichtums aber entledigt sich der Körper seines Überschusses, namentlich wenn er mit Wasser sparen muß, unter Bereitung eines kochsalzreichen Sekretes größtenteils durch die Epithelien der Tubuli; kommt jetzt unter dem Einflusse eines Diureticums stärkere Glomerularfunktion zustande, und übersteigt die Kochsalzkonzentration seines Produkts eine gewisse obere Grenze nicht — vielleicht 0,87 Proz., wie in den Versuchen am kochsalzarmen Tier, oder auch noch einen etwas höheren Wert — so wird die starke, durch die Sekretionsarbeit der Kanälchen hervorgerufene Kochsalzkonzentration vermindert.

Ein derartiges Geschehen mutmaße ich auch in dem oben zitierten Versuche Loewis am Trockenfutterkaninchen: das Tier hat wegen Wassermangels schlechte Diurese und aus dem gleichen Grunde überschüssiges Kochsalz; es entledigt sich desselben durch Sekretion einer hochprozentigen Lösung in den Kanälchen. Kommt jetzt reichliche Glomerularflüssigkeit hinzu, so resultiert ein kochsalzärmerer

---

1) Pflügers Archiv 91, S. 584.

Urin; hört die Harnflut wieder auf, so stellen sich die alten Verhältnisse wieder her.

Das Verhalten der Zuckerausscheidung habe ich nicht zum Gegenstand spezieller Untersuchungen gemacht, nachdem in einem Vorversuch sich ein ungefährer Parallelismus der Zuckerausscheidung mit der von P_2O_5 und N und ein abweichendes Verhalten gegenüber der Kochsalzkonzentration ergeben hatte. Das Gleiche ist dem Versuch I zu entnehmen; besonders betont sei, daß der diuretische Anstieg des Kochsalzgehalts von einem Absinken des Zuckergehalts begleitet wird. Nachdem ich schon für die diabetische Glykosurie der Menschen (l. c.) ein antagonistisches Verhalten des Kochsalzes und des Harnzuckers habe nachweisen können, und unter Berücksichtigung der oben gegen die Beweiskraft der Loewischen Untersuchungen über die Stätte der Zuckerausscheidung erhobenen Einwände, glaube ich es als wahrscheinlich bezeichnen zu dürfen, daß der Zucker bei Hyperglykämie ähnliche Ausscheidungsbedingungen hat, wie der Harnstoff und die Phosphate.

Ferner ist nochmals der merkwürdigen Tatsache zu gedenken, daß eine weitgehende Senkung des Blutdrucks die Urinausscheidung, von Kochsalz vielleicht abgesehen, nicht zu beeinflussen braucht. Wenn man sich bei der Sektion eines solchen Hundes von dem enormen Wasserreichtum der Niere überzeugt, befestigt sich der Gedanke, daß Harnwasser und feste Bestandteile in einem solchen Falle aus der Gewebsflüssigkeit und nur indirekt aus dem Blute stammen.

Der Schluß dieser Arbeit möge zu der Betrachtungsweise zurückkehren, die der Ausgangspunkt für meine Untersuchungen über die Sekretion der Niere geworden ist. — Der Quotient $\frac{\Delta}{NaCl}$ ist von Koranyi auf Grund des Studiums pathologischer Vorgänge rein empirisch — vielleicht darf man sagen: intuitiv — als umgekehrtes Maß der Nierendurchblutung erkannt worden. Koranyi ist aber dann spekulativ weiter gegangen und zu einer Theorie der normalen Harnsekretion gelangt, der sich namhafte Physiologen nicht angeschlossen haben. Dies und die in der Ernährung des Kranken gelegenen Fehlerquellen mögen schuld gewesen sein, wenn der Koranyische Quotient unverdientermaßen etwas in Mißkredit gekommen ist. Koranyi hat selbst schon den Versuch gemacht, Ausschläge des Quotienten während Perioden von mehrstündiger Dauer als Zeichen physiologischer Zirkulationsänderungen in der Niere zu verwerten, hat aber, wie er selbst zugibt,

keine zwingenden Beweise liefern können. In diese Lücke der Beweisführung für den Quotienten müssen Tierversuche eintreten, die meines Wissens bis jetzt noch nicht ausgeführt sind. Wenn nun in meinen Versuchen — aus oben auseinandergesetzten Gründen nur bei solchen, in denen keine hypertonischen Kochsalzlösungen infundiert wurden — infolge Chloralisierung und der dadurch verursachten Kreislaufstörung der spärlicher werdende Harn an Konzentration zu-, und an Kochsalz abnimmt, so liegt darin eine volle experimentelle Bestätigung der Koranyischen Auffassung des Quotienten.

Vorstehende Ausführungen waren schon niedergeschrieben, als ich aus Malys Jahresbericht 1903 ersah, daß mir die äußerst wichtige Arbeit von Filehne und Ruschhaupt[1]) „Die Diurese bei Abflußerschwerung" entgangen war, die auf durchaus „sekretionistischem" Standpunkt stehen. Das reiche, in ihr enthaltene Tatsachenmaterial steht mit meinen oben vertretenen Anschauungen nicht in Widerspruch, wenn man annimmt, daß durch die mäßigen hier angewandten Gegendrucke die Glomerularfunktion stärker beeinträchtigt wird als die der Kanälchenepithelien. Auch Filehne läßt unter Umständen Kochsalz vorzugsweise in den Kanälchen sezerniert werden und sieht bei Abflußerschwerung ein Ansteigen seiner Prozentwerte ebenso, wenn auch nicht in dem Grade, wie bei Glaubersalz. — Liegen aber die Kochsalzwerte des Urins bei einer Glaubersalzdiurese tief, sodaß nach meinen Anschauungen die Kanälchenquote nur sehr niedrig, der Glomerulusanteil aber relativ hoch angesetzt werden darf, so bewirkt der Gegendruck ein deutliches Heruntergehen des Kochsalzgehalts.

Sehr interessant ist, daß Gegendruck bei einer Trinkdiurese den Kochsalzgehalt nicht beeinflußt. Wenn auch die Gegendruckwerte in diesen Versuchen etwas niedriger sind als sonst, so scheint doch die Tatsache sicher zu sein. Aber der Erklärung dieses Verhaltens durch Filehne möchte ich nicht beitreten. Filehne meint nämlich, daß bei der Wasserdiurese der Kanälchenanteil an Wasser- und Kochsalzausscheidung verschwindend klein ist gegenüber dem Glomerulusstrom; es muß somit eine stark hypotonische Flüssigkeit in den Glomerulis bereitet werden. Gegen diese Vorstellung muß aber — abgesehen davon, daß der Gegendruck die Urinausscheidung, falls sie bei der Trinkdiurese aus den Glomerulis käme, nach Menge

1) Pflügers Arch. 95. p. 409, April 1903. — Die Arbeit ist im Biochemischen Centralblatt nicht aufgeführt, auch erwähnt sie keiner der übrigen Autoren (Asher, Loewi, Erich Meyer.)

ınd Zusammensetzung stärker beeinträchtigen dürfte als in den mitgeteilten Protokollen — folgende Schwierigkeit geltend gemacht werden: überall, wo sonst im tierischen Organismus osmotische Druckdifferenzen erheblicher Art auftreten, kommen sie zustande durch die Tätigkeit hochdifferenzierter Epithelien (Speicheldrüsen, Schweißdrüsen). Umgekehrt pflegt da eine geringere Differenz zu bestehen, wo nur platte Endothelien die scheidende Membran bilden; es sei hier an die Ex- und Transsudate, Kammerwasser, Humor aqueus und Cerebrospinalflüssigkeit erinnert. Im Glomerulus müßten wir nun der sehr dünnen lebenden Membran, die aus zwei Lagen stark abgeplatteter Zellen und dazwischen einer sehr feinen membrana propria besteht, eine Arbeit zumuten, wie sie sonst eben nur von gut differenzierten Zellen geleistet wird. Und als große Arbeit muß es doch bezeichnet werden, wenn aus einem Safte von einem osmotischen Druck von 7½ bis 8 Atmosphären Urine „sezerniert" werden von weniger als 1 Atmosphäre osmotischem Druck, Drucke, wie sie aus gut beobachteten Gefrierpunkten bei Polyurien sich berechnen lassen. (Als Minimum finde ich einen Gefrierpunkt von — 0,05° bei Koranyi[1]) angegeben.)

Man wird den vorstehenden Ausführungen entnehmen können, daß bei der Trinkdiurese manches für die Ausscheidung des Wassers durch sekretorische, in den Kanälchenepithelien zu lokalisierende Prozesse sich anführen läßt.

Auf die Versuche Filehnes, die Diuretindiurese bei Gegendruck zu studieren, kann nicht ausführlicher eingegangen werden, da nur zwei hier in Betracht kommende Protokolle vorliegen. Aus ihnen scheint allerdings hervorzugehen, daß bei Belastung der Kochsalzgehalt der unter Gegendruck arbeitenden Seite ansteigen kann. Bestätigt sich das in weiteren Versuchen, so würde das vielleicht gegen die oben entwickelte Anschauung, daß bei der Purindiurese Wasser und Kochsalz im Glomerulus ausgeschieden werden, geltend gemacht werden dürfen, wenn nicht die schon oben erörterte Möglichkeit einer gewissen Unabhängigkeit zwischen Menge des Glomerulussekrets und Kochsalzgehalt herangezogen werden dürfte.

1) Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoskopie. Berlin 1904.

XX.

Aus der Medizinischen Klinik Bern.

Ueber die Bestimmung der Blutmenge beim Menschen unter Anwendung eines neuen Präzisionshämatok

Von
Dr. Kurt Kottmann,
Erster Assistent der Medizinischen Klinik.

(Mit 4 Abbildungen.)

Unsere bisherigen allgemeinen Kenntnisse über die stützten sich in der Hauptsache auf Resultate, welche Welckerschen Methode[1]) erhalten wurden. (Bestimmun der Entblutung frei ausfließenden Blutmenge und Berecl im Körper zurückgebliebenen Blutes durch kolorimetrische binbestimmungen). Das Verfahren eignete sich aber erforderlichen sorgfältigen Zerstückelung des Körpers hau nur für kleinere Tiere, und konnte nur ganz ausnahms Bestimmung der Blutmenge an frischen menschlichen Le gewendet werden.

Die Annahme, die Blutmenge des normalen er Menschen betrage 1/13 oder 1/14 des Körpergewichtes, also ganz vorwiegend auf bei Tieren ermittelte Zahlenwer dann unter Berücksichtigung des Körpergewichtes auf den übertragen wurden.

Von andern ältern Methoden will ich nur diejenige V hervorheben, für die übrigen verweise ich auf die Z stellungen von Herbst[2]) und Hermann.[3])

Valentin[4]) war als erster bestrebt, eine strenge M finden. Sein sinnreich ausgedachter Grundgedanke war, menge aus dem verschiedenen prozentischen Trockenrück

1) Welcker, Prager Vierteljahresschrift für praktische Heilku

2) Herbst, Commentatio historico-critica et anatomico physiol de sanguinis quantitate etc. Göttingen 1822.

3) Hermann: Handbuch der Physiologie, I. Teil, 9. Kapitel.

4) Valentin, Lehrbuch der Physiologie. 1847. Bd. I. S. 493.

Blutes vor und nach einer intravenösen Injektion von destilliertem Wasser zu berechnen. Das verwendete destillierte Wasser war aber für das Blut keine indifferente Flüssigkeit und führte sehr rasch zu unberechenbaren Diffusionsvorgängen, durch welche das Endresultat der Bestimmung unsicher wurde und bedeutend zu hoch ausfallen mußte.

Wie im folgenden zu ersehen ist, lehnt sich meine Methode an die Grundidee Valentins an, sucht aber, gestützt auf die Gesichtspunkte moderner Forschung und Technik die Fehler der alten Methode zu umgehen. Auch Valentins Methode wurde nur bei Tieren angewendet.[1])

Versuche, die Blutmenge bei lebenden Menschen zu bestimmen, wurden von verschiedenen Forschern gemacht.

Malassez[2]) suchte bei einer therapeutischen Bluttransfusion die Blutmenge des Patienten zu berechnen aus der Blutkörperchenzahl des Blutspenders und derjenigen des Patienten vor und nach der Transfusion. Über das Resultat der Bestimmung machte er aber keine Zahlenangabe.

Malassez schlug ferner vor, ein speziesfremdes Blut mit verschiedener Blutkörperchenform zu injizieren, um die totale Blutmenge aus der Verdünnung des injizierten Blutes, das sich als solches bestimmen ließ, zu berechnen. Auch dachte er daran, als Verdünnungsflüssigkeit Serum zu benützen. Beide Methoden würden sich wohl kaum am Menschen anwenden lassen wegen der auf der Hand liegenden Gefahr.

In ganz ähnlicher Weise, wie Malassez, bestimmte auch Quincke[3]) anläßlich Transfusionen von Menschenblut bei zwei Fällen von perniziöser Anämie, die Blutmenge eines 81 Pfund

1) Während der Korrektur machte mich Herr Professor Kronecker in liebenswürdiger Weise auf eine mir leider entgangene Publikation von J. Sander aufmerksam über Versuche, welche im physiol. Institut Bern ausgeführt wurden (Archiv für Anatomie und Physiologie. 1881. Seite 471). Kronecker und Sander berechneten bei diesen Versuchen die zirkulierende Blutmenge beim Hunde aus Blutkörperchenzählungen vor und nach intravenösen Infusionen, zu welchen sie in wichtiger Verbesserung des Valentinschen Verdünnungsmodus statt destillierten Wassers eine 0,6proz. Kochsalzlösung verwendeten, welche den damaligen Anschauungen entsprechend auch für den Hund als physiologisch angesehen wurde. Das zur Blutverdünnung angewendete Prinzip war also dasselbe, welches ich in meinen Versuchen verwertete bei Anwendung blutisotonischer Kochsalzlösungen.

2) Malassez: Archives de physiologie normale et pathologique. 1874. p. 797.

3) Quincke: Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1878. Bd. 20. p. 27.

schweren Patienten auf 2000 ccm und bei einem 54 Pfund schweren Patienten auf 1173 ccm.

Ähnliche Versuche wurden früher auch auf der hiesigen medizinischen Klinik (Professor Sahli) gemacht.

Bei diesen interessanten Versuchen war es natürlich notwendig, daß das Blut des Blutspenders einen verschiedenen prozentischen Reichtum an roten Blutkörperchen hatte von dem Blute des Blutempfängers, denn eine Transfusion von normalem Blut in normales würde keine zur Berechnung notwendigen Veränderungen in der prozentischen Zahl der roten Blutkörperchen hervorbringen. Das Verfahren eignete sich deshalb von vornherein nicht zur Bestimmung von Normalzahlen und war nur in besonderen Fällen anwendbar.

Tarchanoff[1]) suchte aus der Größe des Wasserverlustes aus der Blutbahn, bewirkt durch 15 bis 30 Minuten dauerndes Schwitzen unter Berücksichtigung des Hämoglobingehaltes vor und nach dem Schwitzen die Blutmenge zu bestimmen. Da es für die Berechnung nötig war, den Verlust an reinem Wasser zu kennen, mußte von dem Bruttoverlust des Körpergewichtes nach dem Schwitzen der in dem Urin, Speichel und Schweiß enthaltene feste Rückstand und das Gewicht des Gasverlustes von Seiten der Lungen und der Haut subtrahiert werden. Abgesehen von ihrer Kompliziertheit, läßt diese Methode schwerwiegende Einwände zu. Das beim Schwitzen verlorene Wasser stammt wahrscheinlich nicht nur aus der Blutbahn, sondern zum Teil auch aus den Lymphgefäßen der Haut. Bei der langen Dauer des Schwitzbades wird die Plasmaverarmung des Blutes wahrscheinlich durch Diffussion teilweise gedeckt und ausgeglichen.

Der letzte Versuch zur Bestimmung der Blutmenge stammt von Haldane und Smith.[2]) Sie übertrugen das von Gréhant und Quinquaud[3]) bei Hunden benutzte Verfahren zur Blutmengenbestimmung auf den Menschen. Das Prinzip ist folgendes: Einatmung eines bekannten Volumens Kohlenoxyd. Bestimmung der prozentischen Sättigung des Hämoglobins mit Kohlenoxyd und Berechnung des totalen Absorptionsvermögens. Dann Berechnung der totalen Blutmenge aus den gefundenen Werten. Da das Blut der Versuchspersonen, welche Haldane und Smith benutzten, zu 20 und 25 Proz. mit Kohlenoxyd gesättigt wurde, so bedeutete dies eine schwerwiegende Vergiftung. Leider fehlt in der Mitteilung jede diesbezügliche

1) Tarchanoff: Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. 23 u. 24. 1880 und 1881.

2) Haldane und Smith: Journal of physiology. XXV. 1901. S. 334.

3) Gréhant und Quinquaud: Compt. rend. I. 94. Nr. 22. 1883.

klinische Notiz. Schon aus diesem Grunde eignet sich die Methode nicht für Versuche an Menschen; daneben lassen sich verschiedene andere Einwände machen. Auch ist die Methode umständlich, wie sich beim Nachlesen der technischen Ausführung ergibt. Die erzielten Resultate scheinen unwahrscheinlich niedrig zu sein: im Mittel ein Verhältnis von Blut zum Körpergewicht wie 1 zu 20,5.

Zu einer Vergleichung für pathologische Verhältnisse waren vor allem normale Mittelwerte der Blutmenge notwendig. Deshalb erstrebte ich in den folgenden Versuchen in erster Linie diese zu bestimmen. Meine ersten Versuche, durch kolorimetrische Untersuchung von bald nach intravenösen Injektionen von Kollargol und Farbstoffen (Indigcarmin, colloid. Indigo, Methylenblau) entzogenen Blutproben die Blutmenge zu bestimmen, führten aus verschiedenen Umständen, auf die ich hier nicht eingehen will, zu keinem Erfolg. Schließlich erwartete ich am meisten von intravenösen, dem Blute isotonischen Kochsalzinjektionen, welche unter geeigneten Versuchsbedingungen zu einer bestimmten Blutverdünnung führen mußten.

Daß sich das Blut in der Tat auch schon unter physiologischen Einflüssen verdünnen läßt, geht aus vielen Untersuchungen hervor. Tietze[1]) sah nach Aufnahme von 1½ Liter Bier ein Sinken des Hämoglobingehaltes und Hammerschlag[2]) konnte schon nach mäßigem Flüssigkeitsgenuß eine Blutverdünnung aus dem sinkenden spezifischen Gewicht nachweisen.

Wenn nun bei meinen Versuchen die Menge der intravenös injizierten Kochsalzlösung genau bekannt war, so konnte die Blutmenge aus dem Prozentgehalt vor und nach der Injektion eines durch die Injektion unveränderten Blutbestandteiles berechnet werden, wie das folgende allgemeine Beispiel zeigt:

Angenommen, eine Mischung X besteht aus zwei Komponenten, und enthält von Komponent I a Proz. und von Komponent II b Proz. Man setzt nun dem zweiten Komponenten noch V Gewichtsteile zu, und erhält in der neuen Mischung für den II. Komponenten d Proz. Das ursprüngliche Quantum X läßt sich dann berechnen nach der Formel

$$X = \frac{V\,(100-d)}{d-b}.$$

1) Tietze: Inaug. Dissertation 1890.

2) Hammerschlag: Zeitschrift für klin. Medizin. 1892. Bd. XX. S. 144.

Diese Gleichung ergibt sich wie folgt:

$$\frac{ax}{100} + \frac{bx}{100} = \text{ursprüngliche Mischung X. Vermehrung} = V.$$

Dann ist die neue Mischung (X+V) und der II. Komponent darin =

$$\frac{d\ (x + V)}{100}.$$

Die Differenz des vermehrten II. Komponenten und des ursprünglichen II. Komponenten muß gleich sein der Vermehrung überhaupt,

$$\text{also} = V. \text{ Deshalb } \frac{d\ (X + V)}{100} - bx = V.$$

$$dx + dv - bx = 100\ V.$$

$$x\ (d-b) = 100\ V. - dV.$$

$$x = \frac{V\ (100 - d)}{d - b}.$$

Bei der Blutmengenbestimmung bedeutet
x die gesuchte ursprüngliche Blutmenge,
a den prozentigen Gehalt an Blutkörperchen vor der Transfusion,
b den prozentigen Gehalt an Plasma vor der Transfusion,
d „ „ „ „ „ nach „ „ ,
V die injizierte blutisotonische Kochsalzlösung.

Aus der Gleichung geht hervor, daß es bei der Methode sehr darauf ankommt, scharfe Werte für V, b und d zu bestimmen.

Wie im Folgenden (S. 375) zu ersehen ist, bekam ich genaue Werte für V durch eine besondere Graduierung und Handhabung der Transfusionsflasche. b und d glaubte ich am sichersten und exaktesten durch einen speziell konstruierten Präzisionshämatokriten (unter Verwendung von Hirudin) zu bestimmen, der sich durch eine praktische Handhabung speziell für klinische Zwecke eignete.

Bevor ich die Versuche und ihre Resultate mitteile, muß ich die theoretische Basis meiner Methode näher begründen.

I. Inwieweit bei meiner Versuchsanordnung die verwendete Kochsalzlösung für jeden einzelnen Fall genau blutisotonisch zu machen ist und als solche in geringer Quantität und nach sehr kurzer Zeit zwischen Injektion und II. Blutbestimmung keine Veränderung des Blutkörpervolumens und keine Änderung in der Blutzusammensetzung infolge Diffusionsvorgängen macht.

II. Inwieweit mein Präzisionshämatokrit Vorzüge vor andern in Betracht kommenden Verfahren hat, und

III. Inwieweit die ganze Prozedur gefahrlos ist und speziell für klinische Zwecke tunlich.

Im Anschluß soll hier dann auch die Bedeutung des Präzisionshämatokriten zur Bestimmung des Blutkörperchenvolumens überhaupt dargetan werden.

ad I. Hamburger[1]) wies 1893 nach, daß die für den Menschen physiologische Kochsalzlösung sich um 0,9 Proz. herum bewegt. Die frühere allgemeine Annahme einer 0,6proz. Kochsalzlösung war für den Menschen in Wirklichkeit eine hypotonische.

In einer solchen isotonischen Kochsalzlösung ändert sich nun, wie aus den Untersuchungen Hamburgers hervorgeht, das Volumen der roten Blutkörperchen nicht und dieser Umstand ist für mein Hämatokritverfahren von fundamentaler Bedeutung, bei jedem nicht isotonischen osmotischen Druck ändert sich auch das Volumen der roten Blutkörperchen und zwar in einer so gesetzmäßigen Weise, daß Hamburger[2]) und Koeppe[3]) Zahlenwerte dafür aufstellen konnten.

Bei zwei meiner Vorversuche konnte ich direkt nachweisen, daß durch Injektion einer dem Blute isotonischen Salzlösung 6 Minuten, 10 Minuten und noch 2½ Stunden nach der Transfusion die Werte bei der Gefrierpunktsbestimmung des Serums die genau gleichen wie vor der Transfusion waren. In beiden Fällen wurde die isotonische Kochsalzlösung vor dem Versuche nach den Methoden Hamburgers und Dresers (siehe Seite 365) bestimmt. Daß die injizierten Kochsalzlösungen, im ersten Fall 500 ccm, im zweiten Fall 800 ccm wirklich isotonisch waren, ergab sich durch kontrollierende Δ-Bestimmungen, welche für Sera und entsprechende Kochsalzlösungen genau gleich waren.

Da eine isotonische Kochsalzlösung genau dasselbe wasseranziehende Vermögen oder dieselbe osmotische Spannung wie das Serum hat, so ist bei Verwendung isotonischer Kochsalzlösungen innerhalb kurzer Zeit und bei Verwendung kleiner Quantitäten wegen Mangel jeder osmotischen Druckdifferenz auf beiden Seiten kein Grund zu der Annahme eines in dieser Zeit erfolgten Flüssigkeitsaustausches vorhanden, dies umsoweniger, als nach den Untersuchungen Roths[4]) schon die lebende Kapillarwand

1) Hamburger: Zentralblatt für Physiologie. 1893. Bd. VII. S. 161.

2) Hamburger: Zentralbatt für Physiologie. 1893; Archiv für Anatomie und Physiologie. 1898.

3) Koeppe: Archiv für Anatomie und Physiologie 1899.

4) Roth: Über die Permeabilität der Kapillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut- und Gewebeflüssigkeit. Arch. für Anatomie und Physiologie. 1899. pag. 413.

dem Durchdringen auch kristalloider Stoffe erhebliche Hindernisse bietet. Da für meine Versuche das strenge Postulat fehlender Diffusionsvorgänge nur für ca. 5 Minuten nach der Transfusion notwendig ist, so erscheint dieses Verhalten theoretisch höchst wahrscheinlich und wird auch durch die Resultate dei den praktischen Versuchen bestätigt.

Die Versuche basieren ferner auf der Annahme, daß nach 5 Minuten die Mischung der Kochsalzlösung mit dem Blute eine vollständige sei. Nach der üblichen Annahme vollführt sich bei Säugetieren die durchschnittliche Kreislaufszeit durch 27 Herzsystolen, sodaß nach 5 Minuten mehrfacher vollständiger Kreislauf erfolgt ist, wodurch eine gleichmäßig gewordene Mischung von Kochsalzlösung und Blut sehr wahrscheinlich erscheint. Es wäre noch möglich, daß infolge vasomotorischer Einflüsse einzelne Gefäßbezirke infolge Kontraktion während einer gewissen Zeit wenig oder vielleicht auch gar nicht durchströmt werden. Dieser Hinweis deutet, da eine einwandfreie Entscheidung der Frage vorläufig nicht möglich erscheint, auf eine gewisse Unsicherheit der Methode, die sich dahin definieren läßt, daß man dabei eigentlich nicht die totale Blutmenge, sondern die lebhaft zirkulierende Blutmenge bestimmt. Jedoch dürfte diese zirkulierende Blutmenge unter physiologischen Verhältnissen der totalen Blutmenge nahe kommen, oder wenigstens bei der Vergleichung verschiedener Individuen (Plethora, Oligämie) klinisch ähnliche Verwertung finden, wie die totale Blutmenge.[1]) Die Methode teilt also in dieser Beziehung die Eigentümlichkeit der meisten klinischen Methoden, nur approximativ zu sein.

Nach meinen bisherigen Resultaten zu schließen, habe ich bei meiner Methode vorläufig keinen Grund, noch andere Eventualitäten der Blutbahnverhältnisse in Erwägung zu ziehen, durch welche die Resultate in unberechenbarer Weise verändert werden könnten.

Einen bedeutungsvollen Vorteil meiner Methode bieten die relativ sehr kleinen notwendigen Injektionsquanten (200—300 ccm), welche in die Blutbahn eingeschlichen werden können. Ganz anders würde es 'sich bei großen Infusionsdosen verhalten, welche durch Überschreiten einer bestimmten Infusionsschwelle zu plötzlicher Überschwemmung des Gefäßsystemes mit folgendem Flüssigkeitsaustritt aus den Flußbetten der Blutgefäße führen müssen und eventuell auch andere Reaktionen von seiten des Blutzirkulationsapparates (Auf-

1) Nach Worm Müller (zitiert nach Sander, Archiv für Anat. und Physiol. 1881. S. 473) ist das Befinden der Individuen nicht abhängig von ihrer Gesamtblutmenge, sondern von der Menge des zirkulierenden Blutes.

wirbelung der Randströmung, Vasomotorenprovokation) auslösen könnten, wodurch das Resultat der Bestimmung ungünstig beeinflußt werden könnte.

Unter diesem Gesichtspunkte sind die bisherigen Versuche mit intravenösen physiologischen Kochsalzlösungen, hauptsächlich zu Diuresestudien gemacht, zu betrachten. Die ältere Literatur bietet keine brauchbaren Beispiele, weil die damals verwandte 0,6 proz. Kochsalzlösung bei weitem keine physiologische war. Einige neuere Arbeiten muß ich aber etwas ausführlicher besprechen, weil einzelne Resultate auf den ersten Blick gegen meine obigen notwendigen Annahmen zu sprechen scheinen. Es ergibt sich aber, daß die Schlüsse unter ganz andern Versuchsbedingungen gezogen wurden.

So sah Magnus[1]) bei einem Kaninchen auch nach Einfuhr von physiologischer Kochsalzlösung (0,9 proz.) eine hochgradige Diuresse einsetzen und zwar eine Viertelstunde nach Beginn der Infusion. Die in den ersten 15 Minuten infundierte Salzwassermenge betrug aber $^1/_{12}$ des Körpergewichtes. Das würde für einen Menschen von 75 kg gleich kommen einer Infusionsmenge von 6250 ccm). Ferner fand Magnus in drei Versuchen an Hunden, denen er 0,9 proz. Kochsalzlösung injizierte, dass nur 34, 35 und 29 Proz. der injizierten Menge das Blut verdünnt hatten und daß der Rest in die Gewebe abgegeben worden war. Auch bei diesen Versuchen war die injizierte Kochsalzmenge unvergleichlich groß: 12, 24 und 11 Proz. des Körpergewichts in die Vena jugularis.

In Versuch Hund I erfolgte die Bestimmung der Verdünnung nach 56 Minuten; im II. Versuch nach 72 Minuten, im III. Versuch nach 25 Minuten, also nach einer mit meinen Versuchen unvergleichlich längeren Zeit. Dazu kommt, daß die Resultate nur ungefähre Werte geben konnten, da die ganze Berechnung auf schätzungsweiser Annahme sowohl der Blutmenge, als der prozentigen Anteile an Serum und Blutkörperchen beruhte.

Vor Magnus wiesen Dastre und Loye[2]) im Tierversuch nach, daß die physiologische Kochsalzlösung, auch wenn sie langsam infundiert wird, zu einem großen Teil und rasch die Blutbahn verläßt und in die Gewebe tritt. Auch diese Resultate können aus denselben Gründen nicht gegen meine Voraussetzungen sprechen. Dastre und Loye injizierten z. B. einem Kaninchen von 2600 g 920 ccm Salzwasser intravenös in 138 Minuten und erst auf Ende der Injektion bezieht sich dann ihre Ausrechnung, welche ergab, daß das Kaninchen noch 2500 ccm Salzwasser retinierte (Gewichtsbestimmung), von welchen nach der Berechnung 65 ccm im Blut geblieben und 185 ccm in die Gewebe passiert waren.

Die ganz gleichen Überlegungen schließen auch die Versuche

1) Magnus, Archiv für experim. Pathologie und Pharmakol. Bd. 44. 1900.

2) Dastre und Loye: Archive de Physiologie normale et pathologique. 1888. Tome II. S. 93 und 1889. Tome I. S. 253.

Grosgliks[1]) als den unsern nicht analoge aus. Wenn er bei ähnlichen Versuchen fand, daß nach den Injektionen physiologischer Kochsalzlösungen schon sehr bald Regulierungsprozesse eintreten, so ist wieder zu erwägen, daß er unvergleichlich größere Quanten ($^1/_{13}$ des Körpergewichtes) injizierte.

Unter Bedingungen, die meiner Versuchsanordnung schon viel näher standen, wurden die Versuche von Haake und Spiro[2]) an Kaninchen zu Untersuchungen über die theoretische Wirkung verschiedener dem Blute isotonischen Salze gemacht. Es wurden den Kaninchen im ganzen 30 ccm der Salzlösungen pro kg in die Jugularis injiziert.

Obschon die injizierten Flüssigkeitsmengen demnach noch bedeutend größer waren als die in meinen Versuchen verwandten, trat doch nach den Kochsalzinjektionen, im Gegensatz zu allen andern Salzen, nur eine verschwindend schwache Diurese auf. Die Differenzen der Harnmengen vor und nach der Injektion waren so gering, daß sie auch nach der Ansicht von Haake und Spiro innerhalb der Fehlergrenzen lagen.

Dieses Verhalten des Kochsalzes ist für meine Versuche insofern bedeutsam, als es, wie Haake und Spiro mit Recht hervorheben, beweist, daß das Kochsalz das dem Körper am wenigsten fremde Salz ist und deshalb auch am leichtesten im Körper verbleiben kann. Es besteht eben zunächst kein Grund zu einer raschen Eliminierung dieses „physiologischen Salzes Katexochen“, wie es von von Limbeck[3]) genannt wurde.

Deshalb eignete sich eine physiologische, isotonische Kochsalzlösung ganz besonders gut zu meinen Zwecken.

Aus dem Angeführten geht hervor, daß es bei meinen Versuchen streng darauf ankam, für jeden einzelnen Fall genau eine isotonische Kochsalzlösung zu injizieren. Für den normalen Menschen ist eine ganz strikte Konstanz der molekularen Konzentration durch sehr viele übereinstimmende Untersuchungen sicher gestellt. Für Säugetiere lauten die Angaben für die isotonische Kochsalzlösung im allgemeinen auch auf ca. 0,9 Proz. Bei den Tieren sind die Erfahrungen aber noch nicht so abgeklärt wie beim Menschen. Speziell für Kaninchen gibt Heubner[4]) z. B. neulich normalerweise vor-

1) Grosglik: Archive de physiologie normale et pathologique. 1890. S. 704.

2) Haake und Spiro: Beiträge für chem. Physiol. und Pathol. II. 4. S. 149. 1902.

3) v. Limbeck: Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. 25, 89. 1888.

4) Heubner, Archiv für experim. Pathol. und Pharmokol. 1905. Bd. 53.

kommende beträchtliche Schwankungen der molekularen Konzentration an, die beim Menschen schon als deutlich pathologisch anzusehen wären.

Beim Menschen, der keinen Grund erkennen läßt für eine Δ-Erniedrigung, konnte ich eine 0,9 proz. Kochsalzlösung einspritzen. In den Fällen, in denen abnormes Verhalten der Serumzusammensetzung besteht (Nephritiden) oder nur vermutet wird, ist es unbedingt notwendig, für den einzelnen Fall vor der Infusion die betreffende isotonische Kochsalzlösung zu bestimmen.

Dazu eignet sich die plasmolytische Methode von de Vries[1]), weil zu unbequem, viel weniger als die Methoden Hamburgers[2]) und Dresers[3]) nach welchen ich z. B. bei den erwähnten Vorversuchen (siehe S. 361) die isotonische Kochsalzlösung bestimmte. Nach diesen Methoden, die ich referiere, wird bei Blutmengenbestimmungen an Nephritiden oder bei Tierversuchen mit unsicherem oder schwankendem Δ stets die isotonische Lösung vor der Infusion in einfacher Weise zu bestimmen sein.

Hamburger gibt an, „man versetzt in Reagiercylindern eine Reihe von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentrationen mit ein paar Tropfen defibrinierten Blutes, schüttelt und läßt die Blutkörperchen sich zu Boden setzen. Nach einiger Zeit beobachtet man, in welchem Cylinder die oben stehende Flüßigkeit einen Stich ins rote zeigt.

Inzwischen hat man, ebenfalls in Reagierzylindern einigemale 5 ccm des zu untersuchenden Serums abgemessen, dieselben vesetzt mit verschiedenen Quantitäten Wasser und zu den Gemischen ein paar Tropfen desselben defibrinierten Blutes hinzugefügt. Auch in dieser Versuchsreihe beobachtet man, in welchem Zylinder die oben stehende Flüssigkeit einen Stich ins rote hat. Diese Flüssigkeit hat dann dasselbe Wasseranziehungsvermögen, wie die eben genannte Salzlösung. Ein Beispiel: Man findet, daß die Blutkörperchen Farbstoff abzugeben anfangen in einer NaCl-Lösung von 0,61 Proz. (noch nicht in einer 0,62 proz.; dann ist die obenstehende Flüssigkeit immer noch vollkommen farblos) und ebenso in einem Gemisch von 5 ccm Serum plus 2,6 ccm Wasser nicht in einem Gemisch von 5 ccm Serum plus 2,5 ccm Wasser), so haben die 0,61 proz. NaCl-Lösungen und das Gemisch von 5 ccm Serum und 2,6 ccm Wasser dieselbe wasseranziehende Kraft, mit anderen Worten, sind miteinander isotonisch. Das unverdünnte Serum hat also eine wasseranziehende Kraft, welche übereinstimmt mit der einer NaCl-Lösung von $\frac{5+2,6}{5} \times 0,61 = 0,92\,\%$. In dieser Kochsalzlösung

1) de Vries: Eine Methode zur Analyse der Turgorkraft. Pringsheims Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik. 1884. Bd. XIV. S. 427.

2) Hamburger: Zentralblatt für Physiologie. 1883. Bd. VII.

3) Dreser, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1892. Bd. 29.

werden die dem Serum angehörenden Blutkörperchen ihr Volumen nicht ändern."

Nach Dreser bestimmt sich die jedem einzelnen Falle zukommende physiologische Kochsalzlösung in sehr einfacher Weise aus der Δ-Bestimmung des Blutserums unter Vergleichung mit der Δ-Zahl (— 0,613) einer 1 proz. Kochsalzlösung. Aus der Proportion 0,613 zu 1 = Δ des betreffenden Blutserums zu x läßt sich die gesuchte isotonische Kochsalzlösung dann bestimmen. [1])

Die Blutkörperchenmethode entdeckt noch Konzentrationsunterschiede von 0,005 Proz., die Gefrierpunktsmethode solche von 0,05 Proz.; letztere eignet sich wegen ihrer Einfachheit sehr zu klinischen Zwecken.

Da ich dem Blute vor dem Zentrifugieren zur Vermeidung der Gerinnung eine Spur Hirudin zusetzte, so muß ich später (S. 372) noch zeigen, daß dadurch kein Plasmakonzentrationsunterschied mit Veränderung des Blutkörperchenvolumens stattfand.

ad II (siehe S. 360). Zum Zwecke der Blutmengenbestimmung kam es sehr darauf an, einen durch die Infusion unveränderten Blutbestandteil möglichst genau quantitativ zu bestimmen, sowohl vor als einige Minuten nach der Blutverdünnung (für die Frage der Blutmischung vergl. die Erörterungen auf Seite 371 und 372).

Es kamen dabei verschiedene Möglichkeiten in Betracht, die ich erwähnen will, weil sich daraus dann ergibt, warum ich meinem speziell konstruierten, verfeinerten Hämatokriten den Vorzug gab.

Am nächsten lag, zur Feststellung der Blutverdünnung nach der Infusion die Blutkörperchenzählmethode zu benutzen, welche auch schon bei den früheren Versuchen benutzt wurde (vergl. Seite 357). Es ist nicht ausgeschlossen, daß sehr geübte Untersucher bei der nötigen Ausdauer beim Zählen damit genügend genaue Resultate erreichen könnten, um nach der Formel $x = \frac{bv}{a-b}$ die Blutmenge zu bestimmen, wobei

1) Gegen beide Methoden ist einzuwenden, daß bei den Berechnungen der Isotonie keine Rücksicht auf die Einflüsse der Ionisation genommen wird, welche bewirkt, daß bei Verdünnungen von salzhaltigen Flüssigkeiten, auch von Blut und Serum, die Gefrierpunktserniedrigung oder wasseranziehende Kraft nicht parallel dem Grade der Verdünnung geht, dieser also nicht als umgekehrt proportional verlaufend berechnet werden darf. Dazu kommt, daß die Ionisation in isotonischen Kochsalz — und den viel komplizierter zusammengesetzten Serummischungen bei gleicher Veränderung des Wassergehaltes natürlich nicht gleich verläuft. Für die praktische Verwertung der Methoden scheint allerdings die durch die angedeutete Fehlerquelle bedingte Ungenauigkeit belanglos zu sein.

x die gesuchte Blutmenge vor der Transfusion,
a die Anzahl der roten Blutkörperchen pro cmm vor der Transfusion
v die intravenös injizierte Menge der isotonischen Kochsalzlösung und
b die Anzahl der roten Blutkörperchen nach der Transfusion
:deutet.

Während beim Hämatokritverfahren bei jeder Bestimmung veimal 0,092 ccm Blut zu direkter Bestimmung vollständig benutzt erden, erfolgt die Zählung der roten Blutkörperchen an einem ruchteil eines 200 — 100 mal verdünnten Bluttropfens. Deshalb lden für geringe Unterschiede schon die verschiedenen Handgriffe :i der Herstellung des Präparates sehr leicht beträchtliche Fehlerıellen, welche durch ungleichmäßige Verteilung im Zählraum ›ch vergrößert werden. Kleine Ungenauigkeiten in den Zähl›paraten spielen eine geringe Rolle, da es sich um relative Zahlen ındelt: Die Größe der nach Lyon und Thoma[1]) wahrscheinlichen :hler:

5	Proz.	bei	der	Zählung	von	200	Zellen
2	„	„	„	„	„	250	„
1	„	„	„	„	„	5 000	„
0,5	„	„	„	„	„	20 000	„

zieht sich auf optimale Verhältnisse und überschreitet sicher sehr ıcht diese Fehlergrenze. Immerhin wären vergleichende Parallelıtersuchungen der Blutmengenbestimmung nach der Blutkörperchenethode und nach dem Hämatokritverfahren sehr erwünscht.

Abgesehen von der wenig anziehenden Natur möglichst exakter ihlungen im Vergleich zum automatischen Zentrifugiergeschäft ittelst des Hämatokriten erhalten wir aber bei den Zählungen :r roten Blutkörperchen keinen Aufschluß über das erhältnis von Serum (oder Plasma) und Blutkörperchen, elche Zahlen für die weitere Ausnützung der Blutmengenbestimmung ›n größter Bedeutung sind und durch die Hämatokritmethode, ır ich auch aus diesem Grunde den Vorzug gab, direkt ermittelt erden können.

Von Hämoglobinbestimmungen zur Beurteilung des Grades der Blutırdünnung mußte ich absehen. Die Hämoglobinometer von Fleischl-iescher[2]) und das vorzügliche Sahlische[3]) Hämometer konnten für

1) Lyon und Thoma: Virchows Archiv 1881.
2) Fleischl-Miescher: Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 39. 1897.
3) Sahli: Klinische Untersuchungsmethoden. 1905.

meine Zwecke keine genügend scharfen Bestimmungen abgeben. Es wären daher höchstens die spektrophotometrischen Methoden (Vierordt[1], Hüfner[2]) in Betracht gekommen. Beim Hüfnerschen Apparat entspricht nach der Angabe Hüfners der in einem ccm enthaltenen Gewichtsmenge Farbstoff ein wahrscheinlicher Fehler von $\pm$ 0,66 %. Die Apparate sind aber sehr teuer (650 Mk.) und in der Handhabung kompliziert.

Vor allem aus praktischen Gründen bediente ich mich auch nicht der Bestimmungen des Trockenrückstandes vor und nach der Infusion. So blieben mir noch die verschiedenen Methoden zu erwägen übrig, die zur Bestimmung des Volumens der roten Blutkörperchen aufgestellt wurden, mittelst Berechnungen aus Leitfähigkeitsbestimmungen oder mittelst Hämatokritbestimmungen. Die Methode Hoppe-Seylers: Berechnung des Serumvolumens aus dem gefällten Eiweiß und Hämoglobin im Blut, Blutkörperchenbrei und Serum, kam schon wegen ihrer Kompliziertheit für meine Zwecke nicht in Betracht. Aus gleichem Grunde nicht das Bleibtreusche[3]) Verfahren, welches selbst in der von Marcano[4]) vereinfachten Form 15—18 Stunden erfordert. Über die Leistungsfähigkeit der in neuester Zeit von Julius Bence[5]) empfohlenen refraktometrischen Methode liegen noch keine genügenden Anhaltspunkte vor.

Die Bestimmungen mittelst Leitfähigkeit unter Verwendung des Kohlrauschschen Apparates, wie sie zuerst von Bugarszky und F. Tangl[6]), Fränckel[7]) angewendet wurden, scheinen gute Resultate zu geben und sind auch leicht und rasch auszuführen, bedürfen aber selbst bei rationeller Blutausnützung immerhin ca. 20 ccm Blutes, was ihre praktische Anwendung für Blutmengenbestimmungen erschweren würde.

Dem gegenüber braucht es für die Hämatokritbestimmungen nur einige Tropfen Blut, welche durch einen Lanzettstich in den Finger gewonnen werden können.

Bei meinen ersten Versuchen mit dem Hämatokrit zeigte es sich nun aber bald, daß ich nach den bisherigen Modellen von Hedin[8]), Daland[9]), Gärtner[10]), Koeppe[11]) nicht zu meinem Ziele kommen konnte, weil erstens die Einteilung aller bisherigen Hämatokritröhrchen nur eine auf 1 Proz. genaue direkte Ablesung gestattet.

---

1) Vierordt: Die Anwendung des Spektralapparates, Tübingen 1873.

2) Hüfner, Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. III. 1889. pag. 562.

3) Bleibtreu: Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. 51. 1892. S. 151.

4) Marcano: Journal de physiologie et pathologie général. III. pag. 167.

5) Julius Bence: Zentralblatt für Physiologie. 1905. Nr. 7.

6) Bugarsky und F. Tangl: Zentralbl. f. Physiol. Bd. XI. 1897. S. 301.

7) Fraenckel: Zeitschrift für klinische Medizin. 1904. S. 470.

8) Hedin: Archiv f. d. gesamte Physiologie. Bd. 60.

9) Daland: Fortschritte der Medizin. 1890.

10) Gärtner: Berliner klinische Wochenschrift. 1892.

11) Koeppe: Physikalische Chemie in der Medizin. 1900. pag. 35.

ies bedeutete für meine Zwecke viel zu grobe Werte. Da bei einen kleinen Infusionsmengen die Unterschiede in prozentischen lutkörperchenvolumen vor und nach der Infusion natürlich nur ering sind, so bedeuten, wie aus der Berechnung nach der Formel ervorgeht, schon geringe Ablesungsdifferenzen große Ausschläge im isgerechneten Blutmengenresultat.

2. Besitzen die bisherigen Hämatokrite keinen praktischen, veckentsprechenden Verschluß, da dieser meist durch eine Federraft erzielt werden sollte. Auch bei dem Hämatokrit nach Gärter, wo mittelst eines Schraubengewindes und eines kleinen Verhlußstückes aus Hartgummi hermetischer Abschluß erstrebt wurde, lingt es sehr schwer, die Burette an ihrem äußeren Ende gut zu rschließen, wie schon von Friedheim[1]) betont wurde. Dieser belstand war wohl einer der Hauptgründe, warum die Hämatokritethode bis jetzt nie zu allgemeiner Anwendung kam. Bei aller nerkennung für vergleichende Bestimmungen am Krankenbett warf r Fraenckel (l. c.) mit Recht noch kürzlich vor, ein großes Maß von eschicklichkeit und lange Einübung zu erfordern. Dies ist bei einem Hämatokrit absolut nicht der Fall.

Die Einteilung der Röhrchen zur Verfeinerung der Werte beim blesen habe ich durch Folgendes erreicht: die Graduierung erfolgt Abständen von 0,5 mm. Während diese Graduierung bei den sherigen Modellen schon die Prozente angibt, bedeuten bei meinen öhrchen die Zwischenräume nur Volumina von 0,2 Proz. des Gemtröhrcheninhaltes. Die direkte Ablesung ist dadurch fünffach rfeinert und es können die Blutkörperchenvolumina direkt bis auf 2 Proz. genau abgelesen werden, schätzungsweise bis auf 0,1 Proz. id mit der Lupe bis auf 0,05 Proz. Damit nun die Länge der öhrchen nicht zu groß wird, habe ich die feine Einteilung behränkt auf diejenigen Grenzzahlen, welche wohl für die meisten estimmungen genügen werden, d. h. zwischen 8 und 52 Proz.[2]) Die olumina vor den 8 Proz. und nach den 52 Proz. habe ich dadurch auf n Minimum von Länge reduziert, daß ich die Enden der Röhrchen npullenartig aufblasen ließ.

1) Friedheim: Berliner klinische Wochenschrift Jahrg. 30. 1903.

2) Bei Polycytaemien mit größeren Blutkörperchenvolumen als 52 Proz. wäre s Röhrchen auch für diese Fälle verwendbar zu machen durch verkehrtes nschrauben. Dann wäre eine genaue vergleichende 0,2prozentige Ablesung glich von 48 bis 92 Prozent. Es bewährte sich auch im Verlaufe meiner Unterchungen, aus verschiedenen Gründen, ein Doppelsatz von Röhrchen mit feiner nteilung (0,5 mm = 0,2 Volumproz.) von 0—45 Proz. für anämische und von bis ca. 70 Proz. für die anderen Fälle.

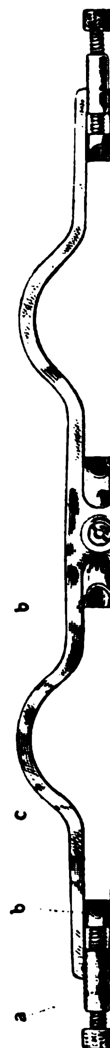
Nachstehend gebe ich die Abbildung [1]) (Fig. 1). Zu be
ist, weil für genaue Bestimmungen bedeutungsvoll, daß die An
an ihren peripheren Enden nicht plötzlich mit noch ziemlich b



Fig. 1.



Fig. 2.



Volumen aufhören, sondern vorher in einen ganz feinen Kanal
zogen sind. Fig. 2 illustriert dieses Verhalten durch ein vergr
Endstück eines Röhrchens. Die Lichtweite der Röhrchen beträgt 0

[1]) Die Figuren sind von Herrn **Matz**, Bern, ausgeführt.

Länge $12^1/_2$ cm, der Kubikinhalt 0,092 ccm. Die Stärke der Röhrchen lersteht selbst ziemlich starkem Druck im Schraubstock.

Diese Einteilung genügte auch für meine Zwecke vollkommen, d ich sah deshalb von begonnenen Versuchen für eine noch feinere iteilung ab [1]).

Einen absolut sichern Verschluß erhielt ich durch folgende Konuktion, welche sich aus der Abbildung (Fig. 3) ergibt:

Durch die Schraube, welche durch a geht, kann das Röhrchen ischen den mit Kautschukplatten belegten Widerlagern (b) wie in iem Schraubstock so zusammengepreßt werden, daß jeder Substanzrlust beim Zentrifugieren absolut unmöglich wird.

Damit die Röhrchen zur Vermeidung jedes Blutverlustes beim nspannen horizontal in den Verschluß gebracht werden können, zeigen e zentrale und periphere Aufnahmehülse an ihrer nach oben gekehrten äche längs gestellte Ausschnitte. Die Ausbuchtung (c) ist nötig, umit die Finger ohne jegliche Schwierigkeit die Röhrchen plazieren önnen [2]).

Um bei den Hämatokritbestimmungen die sehr lästigen Geinnungserscheinungen des Blutes auszuschalten, verwendete ich den n Jacobj und Franz [3]) isolierten wirksamen Bestandteil des Blutelextraktes, das Hirudin [4]). Die gegenwärtig in den Handel mmenden Präparate erhalten nach Wertigkeitsbestimmungen der ibrik und des pharmakologischen Institutes zu Göttingen pro 1 mg irudin mindestens 7,5 ccm Kaninchenblut flüssig. Da das Menschenut viel ärmer an Fibrin ist als Kaninchenblut, so muß im allmeinen die Wertigkeit des Hirudins für menschliches Blut bedeutend ößer sein. Für meine Hämatokritbestimmungen genügten deshalb nige winzige Hirudinpartikelchen vollkommen.

Das Hirudin hat vor allen andern gerinnungshemmenden Mitteln n großen Vorteil, daß es zur Entfaltung seiner Wirksamkeit nicht rher schon gelöst zu werden braucht, weil sich die Substanz in den igefügten Blutstropfen sofort löst und die Gerinnung verhindert. Die igesetzte verschwindend kleine Eiweißmenge kann die Präzision der esultate natürlich nicht trüben. Da Hirudin kein Salz, sondern ein iweißkörper, nach Franz wahrscheinlich eine Deuteroalbumose ist, kann sein Zusatz das Volumen der roten Blutkörperchen nicht durch

---

1) Die Röhrchen verfertigte Herr Optiker Büchi in Bern. Für Versuche Pferden dürfte (nach meinen allerdings ungenügenden Erfahrungen an norilen Pferden eine exakte Einteilung bis 35 oder 40 Prozent genügen, wodurch ganze Länge der Röhrchen natürlich beträchtlich verkürzt würde.

2) Herr Optiker Büchi in Bern stellte mir nach diesen Angaben einen ntrifugenaufsatz her.

3) Jacobj und Franz: Archiv für experim. Pathol. u. Pharmokol. Bd. 49. 342.

4) Fabrikmäßig dargestellt von E. Sachsse u. Co. in Leipzig.

Quellungsvorgänge ändern, weil die molekulare Blutserumkonzentration durch seinen Zusatz nicht in der geringsten Weise verändert wird, wie aus dem folgenden Kontrollversuch hervorgeht:

△ für aq. dest = 0,00°

△ für eine Hirudinlösung (5 ccm aq. dest + 3 mg Hirudin) = 0,00°

also nicht die geringste Änderung.

Im Hirudinblut zeigen übrigens auch mikroskopisch die Blutkörperchen und Blutplättchen keine Veränderung (Kaposi).[1])

Ich kann hinzufügen, daß die Färbbarkeit des Blutes durch Hirudinzusatz keinen Eintrag erleidet. Dies konnte ich bei einem Fall von myeologener Leukämie nachweisen, der mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Stooß zu andern Untersuchungszwecken übermittelt worden war. Im Hirudinblute stellte ich einige Stunden nach der Blutentnahme bis in die feinsten Details gefärbte Präparate her und auch die Bestimmung der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobins gelang noch in sehr guter Weise. Vielleicht kann dieses Verhalten praktisch ausgenutzt werden für Fälle, wo man nicht an Ort und Stelle die verschiedenen Bluntersuchungen vornehmen kann.

Aus allem geht hervor, daß Hirudin einen Stoff darstellt, der sich bei den Hämatokritbestimmungen zur Aufhebung der stets als sehr störend anerkannten Gerinnung sehr wohl eignet, entgegen der kürzlich vertretenen Ansicht Koeppes[2]), wonach sich jeder Zusatz zum Blute (Koeppe dachte allerdings nur an Lösungen oder Salze) für solche Bestimmungen nicht eigne. Ich glaube durch Anwendung von Hirudin die Hämatokritfrage wesentlich verbessert zu haben.[3]) Wenigstens war es mir dadurch möglich, auch bei meinen relativ langen Hämatokritröhrchen selbst bei einer mäßig schnellen Zentrifuge gute Resultate zu erhalten.

Für die folgenden Blutmengenbestimmungen benutzte ich eine Wasserzentrifuge[4]), welche, wir mir zahllose Bestimmungen mit dem Geschwindigkeitsmesser ergaben, mit vollkommen genügender Konstanz ca. 1400 Touren pro Minute machte. Diese sehr mäßige Geschwindigkeit genügte mir vorerst, da es bei der Bestimmung der Blutmenge nur darauf ankam, vergleichende Werte für das prozentige Blutkörperchenvolumen vor und nach der Transfusion zu erhalten.

---

1) Kaposi: Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie. 1905. Bd. XIII.

2) Koeppe: Pflügers Archiv. 1905. S. 183.

3) Unter Hirudinanwendung ist auch die Reinigung der Röhrchen noch nach Stunden bis Tagen in müheloser Weise möglich.

4) Ohne Motor ist die gleiche Sicherheit in der Konstanz der Umdrehungsgeschwindigkeit nie zu erlangen, abgesehen davon, daß ein längeres Handzentrifugieren eine sehr mühsame Arbeit ist.

Dies war der Fall bei gleichem Radius und gleicher Tourenzahl während gleich langer Zentrifugierzeit. Die Ablesungen geschahen gewöhnlich nach 4 Stunden, manchmal schon nach einer Stunde. Wenn auch bei mehrstündigem Zentrifugieren stets noch ganz geringe Abnahmen der Werte eintraten, so hatte dies für die Endbestimmung der Blutmenge, wie ich mich überzeugen konnte, keinen Einfluß, da die Werte für a und b der Formel in ihrer Abnahme parallel gingen. So berechnete sich z. B. bei Fall 1 auf Seite 378 die fast gleiche Blutmenge, ob man die Ablesungen nach $2\frac{1}{4}$ stündigem oder nach $3\frac{1}{2}$ stündigem Zentrifugieren benutzte. Zur Selbstkontrolle meiner Werte machte ich für jede Zahl stets eine Doppelbestimmung, indem ich auch das zur Gegenbelastung dienende 2. Röhrchen füllte, um dann beide zusammen zu zentrifugieren. Bei eventuellen, stets höchstens ganz geringen Differenzen, nahm ich dann das Mittel.

Zur Illustration der Abnahme der Werte lege ich die Protokollzahlen eines normalen Menschen bei.

Das Blutkörperchenvolumen betrug:

nach		24′	45,4 %
„		46′	43,5 %
„		61′	42,7 %
„		71′	42,5 %
„		81′	42,2 %
„	2 h	19′	41,2 %
„	4 h	30′	40,5 %
„	6 h	30′	40,2 %.

Bei Kontrollbestimmungen bekam ich bei verschiedenen Versuchen genau dasselbe Resultat, gleichgültig, ob ich die Röhrchen aus demselben Hirudinblutschälchen beschickte, oder aus zwei gesonderten; dafür nur ein Beispiel:

Blut von mir: Schälchen und eine Spur zerriebenes Hirudin. Dazu einige Tropfen Blut, daraus beide Röhrchen gefüllt, ergab:

nach 1^{h} 44,7 Proz. Blutkörperchen.

Blut von mir: 2 Stunden später entnommen und zwar wurden zwei Schälchen mit einer Spur Hirudin versetzt und mit einigen Tropfen Blut gefüllt. Dann wurde aus Schälchen 1 das erste Hämatokritröhrchen gefüllt, aus Schälchen 2 das zweite Röhrchen. Die Ablesung nach einer Stunde ergab wieder genau 44,7 proz. Blutkörperchen.

Ich führte diesen Kontrollversuch an, da er beweist, daß ich bei meinen Versuchen schon nach einer Stunde sichere Werte ablesen konnte, selbst bei der sehr mäßigen Tourenzahl meiner Wasserzentrifuge.

Für absolute Wertbestimmungen des roten Blutkörperchenvolumens bedürfte es aber einer viel größeren Tourenzahl der Zentrifuge. In der Voraussetzung, daß sich mein Verschluß, die Präzision der Röhrchen und der Hirudinzusatz zu solchen absoluten Bestimmungen sehr eignen würden, ließ ich mir von der Firma Klingelfuß in Basel für einen vierarmigen Zentrifugierapparat (mit in jedem Moment ablesbarem Tourenzähler) einen elektrischen Motor mit Lichtsteckkontakt konstruieren und beschäftige mich momentan mit solchen absoluten Bestimmungen. Bei einer hohen Tourenzahl bringt die relative Länge meiner Röhrchen mit ihrer feinen Einteilung nur Vorteile. Schon weil die Blutmenge größer ist, müssen die Resultate genauer werden. Die längeren Röhrchen eignen sich auch besonders zu den wichtigen Bestimmungen der Volumverhältnisse der weißen Blutkörperchen, welche sich als weiß-rötliche Schicht scharf von der roten Schicht der roten Blutkörperchen absetzen. Geringe Differenzen in der Zahl der weißen Blutkörperchen ergaben auch mit dem Hämatokrit einen deutlichen, meßbaren Ausschlag nnd es erscheint dnmnach möglich, auch eine mäßige Leucocytose durch das hämatokritische Verfahren zu erkennen. Zentralwärts von der rötlich-weißen Schicht grenzt sich in den Hämatokritröhrchen scharf noch eine schneeweiße (bei normalen Menschen ca. 0,8 Proz. fassende) Schicht ab, die fast nur aus Blutplättchen besteht. Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob sich dadurch mit dem neuen Hämatokriten unter Verwendung von Hirudinblut eine Methode zur quantitativen Beurteilung der Blutplättchen ausbilden läßt.

ad III (siehe S. 360). Wenn die oben zitierten Tierversuche mit intravenösen Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung hauptsächlich wegen der dabei verwandten enormen Injektionsquanten nicht mit meinen Versuchen verglichen werden konnten, so bieten sie doch als Belege für die absolute Unschädlichkeit solcher isotonischen intravenösen Kochsalzinjektionen ein sehr willkommenes Material. Selbst wenn längere Zeit der Körper so durchspült wurde, daß ein Salzwasserstrom beständig in die Venen einfloß, sodaß in gleichem Maße die gleiche Menge durch die Nieren ausgeschieden wurde („comme au tonneau de Danaïde“), trat nicht die geringste schädliche Folge ein. Bei meinen Versuchen, die relativ sehr kleine Dosen benötigen, — ich injizierte bei Erwachsenen ca. 300 ccm — kann es sich also nur um eine wenig energische, sanfte Wäsche[1]), oder um eine

1) Sahli, Volkmanns Vorträge. 1890. Nr. 11.

Douche des Blutes, wenn ich den Ausdruck gebrauchen darf, handeln.

Die Unschädlichkeit des Verfahrens ist auch klinisch erhärtet durch die zahlreichen, beim Menschen zu therapeutischen Zwecken verabfolgten intravenösen Kochsalzinjektionen. Auch bei meinen Versuchen erlebte ich nie eine Unannehmlichkeit. Als einzige Reaktion traten gewöhnlich einige Zeit nach der Infusion leichte Temperaturerhöhungen auf, manchmal mit Frostgefühl verbunden, die aber ohne weitere Folge sehr rasch vorübergingen.

Schon aus den Tierversuchen [1]) ergab sich, daß die intravenöse Injektion nicht zu schnell vollführt werden darf, „car les échanges physiologiques ne sauraient être instantanés" [1]). Die Versuche ergaben, daß die Einlaufsgeschwindigkeit pro Kilo Tier und pro Minute bei Kaninchen 3,5 ccm nicht überschreiten soll. Für den Hund ergab sich als optimale Einlaufsgeschwindigkeit 0,7 ccm pro Minute und Kilo.

Bei meinen kleinen Injektionsmengen spielten diese Gefahren von vornherein eine geringe Rolle. Ich injizierte 300 ccm gewöhnlich in ca. 5 Minuten. Wegen der kleinen Dosen dürften Kontraindikationen für die Bestimmungen analog wie bei den Sahlischen subkutanen therapeutischen Injektionen auch erst hochgradiger und gefahrdrohender Hydrops bei Nephritiden, Zeichen von Herzinsuffizienz und Lungenödem sein. [2])

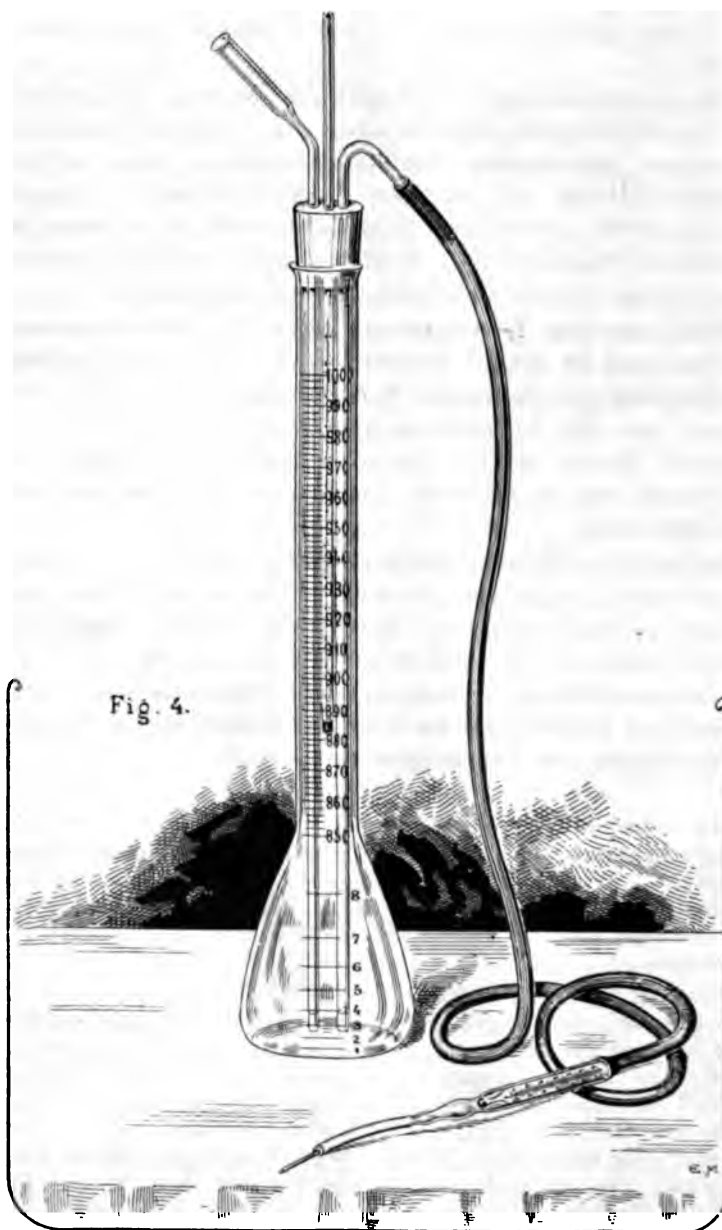
Als Infusionsflasche benutzte ich das Prinzip des Sahli'schen Infusionsapparates. Doch traf ich für meine Zwecke verschiedene Abänderungen. Wie ich schon auf Seite 360 hervorhob, kam es bei der schließlichen Formelberechnung nicht nur auf genaue Werte für b und d an, sondern auch für solche für V, d. h. für die injizierte Flüßigkeitsmenge.

Der von Sahli verwendete Erlenmeyer-Kolben ist von 50 zu 50 ccm genau eingeteilt und wegen seiner Form auch nicht schärfer einzuteilen. Damit ich eine bis auf 1 ccm genaue Abmessung der injizierten Salzwassermenge machen konnte, ließ ich mir eine 1 Liter enthaltende Flasche [3]) von umstehend abgebildeter Form (Fig. 4) herstellen. Der lang ausgezogene Hals ermöglichte eine Einteilung in einzelne ccm der letzten 150 ccm. Vor der Infusion kochte ich die Flasche mit Wasser aus und durchspülte den Schlauch zur Desinfektion mit dem heißen Wasser. Die übrige Anordnung ergibt sich aus der Figur. Dann füllte ich die

1) Dastre u Loye, l. c.

2) Sahli, Auswaschung des menschlichen Organismus l. c.

3) Zu beziehen durch Herrn Optiker Büchi in Bern.



Flasche mit der gewünschten Kochsalzlösung. Vor dem Versuch li ich noch so lange etwas Kochsalzlösung ausfließen, bis alle Luft a dem Schlauch verschwunden war, und klemmte mit einer Klammer a

Die in diesem Moment in der Infusionsflasche vorhandene Flüßig-
ıitsmenge konnte ich nun ganz genau direkt ablesen, wenn ich den
autschukstöpsel mit den beiden Röhren und dem Thermometer aus
r Flüßigkeit hob. (Ablesung 1)[1]).

Vor Verbindung des Schlauches mit der in die Vene eingeführten
adel ließ ich noch einige Tropfen in einen Meßcylinder fließen und
g diese Menge von Ablesung 1 ab. Damit erhielt ich genau die in
r Flasche unmittelbar vor der Injektion befindliche Flüßigkeitsmenge.
tzt injizierte ich entsprechend der im untern Teil der Flasche nur
f 50 ccm genauen Einteilung aufs Ungefähre die gewünschte Menge.
ie ganz genaue Injektionsmenge ermittelte ich, indem ich die in der
fusionsflasche zurückgebliebene, im Meßzylinder zu bestimmende Menge
blesung 2) von der bekannten Quantität vor der Injektion subtrahierte.

Den Inhalt der Infusionsflasche hielt ich in einem großen Glaßgefäß
it warmem Wasser auf der gewünschten Temperatur von 42 °C. Um
ufschluß zu erhalten über die Wärme der Injektionsflüßigkeit nach
assieren des ganzen Schlauches unmittelbar vor Eintritt in die Körper-
ne, brachte ich am Ende des Schlauches in einem verbindenden Glas-
ück, wie aus Fig. 4 zu ersehen ist, ein kleines Thermometer an. Durch
e Einschaltung der Glasröhre entsteht ein zweiter Vorteil dadurch,
ß man eine anschleichende Luftblase sofort entdecken müßte, um sie
nn vom Eindringen in den Zirkulationsapparat noch rechtzeitig zu
rhindern.

Bei meinen Injektionen war ich nie genötigt, die
ene frei zu präparieren. Ich staute den Arm mit einem
ummischlauch, dann führte ich eine Venaesektionsnadel[2]) ein, die
h mir für rasche Flammensterilisation aus Platiniridium anfertigen
ß. Nach dem Einstechen in eine gestaute Armbeugevene ließ
h den Schlauch los, nachdem das ausfließende Blut den Beweis
bracht hatte, daß ich im freien Venenlumen war. Dann verband
h die Kanüle mit dem Schlauch des Infusionsapparates.

Vor und nach dem Versuch genügte für die Hämatokritbestimmung
r Blutgewinnung ein Stich in den Finger[3]), wozu sich mir eine ein-
che Lanzette am besten eignete. Die Blutstropfen fing ich direkt in
nem, mit einer Spur verriebenen Hirudin versehenem Schälchen auf.
or dem Füllen der Röhrchen, was am besten mittelst eines passenden
autschukröhrchens geschah, mischte ich stets das Hirudinblut mittelst
s zu füllenden Hämatokritröhrchen.

---

1) Es empfiehlt sich, den Stöpsel nur so weit zu heben, daß die Ausfluß-
hre gerade bis unterhalb des Flüssigkeitsspiegels zu stehen kommt, weil sonst
icht Luftblasen eintreten können.

2) Modell der hiesigen Klinik.

3) Bei künftigen Versuchen werde ich zu kontrollierenden Bestimmungen
ch das Blut aus der Vena mediana benutzen.

Die ganze Infusion nahm nur wenige Minuten in Anspruch und gestaltete sich in der angegebenen Weise so einfach, daß ich sie im Krankensaal mit alleiniger Unterstützung einer Schwester vornehmen konnte. Auch die Manipulationen für die übrigen Bestimmungen vollzogen sich in kürzester Zeit, da das zeitraubende Zentrifugieren durch die automatische Zentrifuge besorgt wurde.

Bestimmungen der Blutmengen beim Menschen.

Fall I. Landarbeiter, 50jährig, 61,6 k schwer, Klagen über leichte rheumatische Beschwerden.

Die Hämatoktritbestimmung vor der Infusion ergab

nach $2^1/_4$ stündigem Zentrifugieren 40,2 % Blutkörperchen
" $3^1/_2$ " " 39,2 % "

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,91 proz. Kochsalzlösung, welche Konzentration in übereinstimmender Weise nach den Methoden Hamburgers & Dresers (vergl. S. 365) als dem Blute isotonisch bestimmt wurde, um $2^h\ 45'$

Fnde der Infusion um $2^h\ 48'$.

In der Infusionsflasche waren (nach Füllung des Schlauches etc. siehe vorige Seite) noch 918 ccm.

Unmittelbar vor der Infusion wurden noch 10 ccm in den Meßzylinder entleert.

Nach der Infusion waren noch 580 ccm in der Infusionsflasche. Demnach betrug V 328 ccm.

Entnahme der zweiten Blutprobe: 2 h 52'.

Die Hämatokritbestimmung ergab:

nach $2^1/_4$ stündigem Zentrifugieren 37,8 % Blutkörperchen,
" $3^1/_2$ " " 36,8 % " .

Die Werte zur Ausrechnung der Blutmenge waren demnach:

nach $2^1/_4$ h v = 328
b = 59,8
d = 62,2
nach $3^1/_2$ h v = 328
b = 60,8
d = 63,2.

Die Bestimmung der Blutmenge nach der Formel:

$$X = \frac{V\ (100 - d)}{d - b}$$

ergibt bei Zugrundelegung der Werte nach $2^1/_4$ h und nach $3^1/_2$ h eine Gesamtblutmenge von 5166 und 5029 ccm, also eine gute Übereinstimmung der beiden Bestimmungen, sodaß demnach auch Verhältniszahlen

der Blutkörperchenprozente vor und nach der Transfusion zur Blutmengenberechnung benutzt werden können, welche infolge kürzeren Zentrifugierens ihren absoluten Werten entsprechend weniger nahe kommen.

Zwei Stunden nach der Infusion trat leichte Temperatursteigerung, aber ohne Frost, auf. Abends 9 Uhr betrug die Temperatur wieder 37° und stieg dann nicht mehr an. Die folgenden Tage fühlte sich Patient ganz wohl.

Zur Kontrolle, daß es sich um einen Patient mit normalen Blutverhältnissen handle, wurde noch vor der Infusion Hämoglobin, rote Blutkörperchen und spezifisches Gewicht des Blutes bestimmt.

Hämaglobin betrug 100 Proz.

rote Blutkörperchen = 5 300 000,

spez. Gewicht, nach Hammerschlag[1]) bestimmt, = 1058.

Bei Zugrundelegung der gefundenen Zahl 5029 betrug das Gewicht des Blutes also 5320 g und machte demnach

$^1/_{11,5}$ des Körpergewichts aus.[2])

Fall II. Zigarrenfabrikant, 21 jährig, 64 kg schwer, Muskelrheumatismus. Hämatokritbestimmung vor der Infusion ergab

nach 4 h 25'[3]) 41,2 Proz. Blutkörperchen.

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,91 proz. Kochsalzlösung, welche nach Dresers Mothode als für den Patienten blutisotonisch bestimmt wurde,

um 3 h 8',

Ende der Infusion: 3 h 10'.

v = 268 ccm.

Entnahme der 2. Blutprobe 3 h 15'; die Hämatokritbestimmung ergab

nach 4 h 32' = 39,2 Proz. Blutkörperchen.

---

1) Hammerschlag: Zeitschrift für klin. Medizin. 1892. Bd. 20.

2) Bei den Versuchen an Menschen wurde bei dieser Berechnung das mutmaßliche Magendarminhaltgewicht nicht berücksichtigt. Dieses beträgt nach den Daten Welckers ca. 4 Proz. Bei den Pferdeversuchen bestimmte ich aber das Gewicht des Magendarminhaltes, um es vom Lebendgewicht abzuziehen, da bei Pflanzenfressern der Magendarminhalt bis 13 Prozent des Körpergewichtes ausmachen kann.

3) Ich zentrifugierte gewöhnlich ca. 4 Stunden lang, um durch die lange Dauer selbst eventuelle geringe Schwankungen der Tourenzahl auszumerzen und dadurch möglichst vergleichbare Resultate zu erhalten. Dieses lange Zentrifugieren fällt natürlich bei Verwendung eines elektrischen Motors mit einer hohen Tourenzahl der Zentrifuge weg.

Die Werte zur Ausrechnung der Blutmenge waren demnach:

v = 268
b = 58,8
d = 60,8.

Daraus ergibt sich Blutmenge = 5252 ccm.

Etwa eine halbe Stunde nach der Infusion traten während einer halben Stunde ganz leichte Kopfschmerzen auf.

Früher keine erhöhten Temperaturen. Am Tage der Infusion betrug die Temperatur

morgens	=	37,0
nachm. 4 h	=	37,6
„ 5 h	=	37,7
„ 6 h	=	37,9
„ 8 h	=	38,1.

Dann Abfall der Temperatur. Am andern Morgen fühlte sich Patient bei 36,8 vollkommen wohl.

Vor der Infusion ergaben sich

rote Blutkörperchen	=	5 260 000
Hämoglobin	=	110 Proz.
Spezif. Gewicht	=	1058.

Gewicht des Blutes demnach = 5556 g = $^1/_{11,5}$ des Körpergewichtes.

Fall III. Uhrenmacher, 32jährig, 58 kg schwer, multiple Sklerose. Hämatokritbestimmung vor der Infusion ergab:

nach 4 h 7′ 39,95 Proz. Blutkörperchen. [1])

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,91 proz. [2]) Kochsalzlösung um 3 h 7′. Ende der Infusion 3 h 12′.

v = 258.

Entnahme der zweiten Blutprobe 3 h 17′. Die Hämatokritbestimmung ergab

nach 4 h 7′ 37,7 Proz. Blutkörperchen.

---

1) Die Zahl 39,95 ist eine Mittelzahl aus zwei Bestimmungen, von denen die erste (39,9) 3 Tage vor dem Versuch, die zweite (40,0) unmittelbar vor dem Versuche gewonnen wurde. Die fast vollständige Übereinstimmung der Werte spricht für die Leistungsfähigkeit des Präzisionshämatokriten.

2) Die Isotonie der Kochsalzlösung wurde bei diesem Falle nicht speziell bestimmt, da kein Grund auf eine abnorme Serumkonzentration hindeutete.

Aus v = 259
b = 60,05
d = 62,3

ꞔibt sich die Blutmenge = 4339.

Nach der Infusion trat eine leichte Temperaturerhöhung auf, aber in Frösteln, keine Kopfschmerzen. Die genaueren Temperaturanben sind:

frühere Tage nie über 37°
Tag der Infusion: Abends 5 h 37,6
" 6 h 37,7
" 8 h 37,6.

Dann Abfall der Temperatur. Tag nach der Infusion Temperatur eder unter 37°.

Vor der Infusion bestimmte ich die Zahl der roten Blutkörperchen f 8 Millionen. Spezifisches Gewicht war 1059, Hämoglobin 105 Proz. ›wicht des Blutes demnach 4595 g = $^1/_{12,6}$ des Körpergewichtes.

Fall IV. Magd, 23jährig, 52,5 kg schwer, abgelaufener Ikterus. ımatokritbestimmung vor der Infusion ergab:

nach 3 h 45′ 32,6 Proz. Blutkörperchen.

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,91 proz. Kochsalzlösung ıtsprechend einer Gefrierpunktserniedrigung des Serums von — 0,56° C) ı 2 h 11′, Ende der Infusion um 2 h 14′.

v = 302,5.

Entnahme der zweiten Blutprobe 2 h 19′.

Die Hämatokritbestimmung ergab nach 3 h 45′ 30,2 Proz. Blutrperchen.

Aus v = 302,5
b = 67,4
d = 69,8

gibt sich die Blutmenge = 3806.

Ich gebe hier ein Protokoll der Tourenzahlen der Zentrifuge für ɘ Hämatokritbestimmung vor der Infusion, welche um 9 h 45′ bennen wurde, und für die Bestimmung nach der Infusion, begonnen ı 2 h 22′.

Mittelst Tourenzähler und exaktem Chronometer erhielt ich folgende Zahlen:

9 h 47′	= 1440	Umdrehungen pro Minute,
9 h 51′	= 1454	
10 h 55′	= 1440	
11 h 54′	= 1451	
1 h 33′	= 1423	
2 h 30′	= 1436	
2 h 56′	= 1440	
3 h 22′	= 1440	
4 h	= 1435	
4 h 55′	= 1445	
5 h 45′	= 1440	

also stets nur ganz unbedeutende, sich selbst wieder ausgleichende Schwankungen.

Auch bei diesem Fall trat nach der Infusion leichtes Fieber auf, aber auch erst geraume Zeit nach erfolgter Einspritzung, wie aus dem Protokollauszug zu ersehen ist:

Frühere Tage kein Fieber. Am Tag der Infusion:

morgens 36,6

um 3 h (also $^3/_4$ Std. nach der Injektion) 36,6
4 h = 38,4
5 h = 38,1
6 h = 37,6
8 h = 37,3
9 h = 36,0.

Patientin fühlte gar nichts Besonderes, Puls, Respiration blieben unverändert, auch am Tage nach der Infusion fühlte sich Patientin ganz wohl.

Vor der Infusion bestimmte ich rote Blutkörperchen = 5 800 000, Hämoglobin = 100 Proz. und spez. Gewicht = 1057.

Demnach Gewicht des Blutes: 4022 g = $^1/_{13}$ des Körpergewichtes.

Ich suchte nun die Wahrscheinlichkeit meiner in direkter Weise bei Menschen gewonnenen Resultate, die sowohl unter sich sehr gut, und auch mit den Welckerschen Angaben annähernd übereinstimmen, dadurch zu kontrollieren, daß ich bei Pferden zuerst nach meiner Methode die Blutmenge bestimmte, und das Resultat dann verglich mit der beim Verbluten des Pferdes direkt erhaltenen Blutmenge, die wenigstens einen ungefähren Anhaltspunkt für die gesamte Blutmenge geben kann. Ich führte zwei solche Versuche im hiesigen Tierspital aus. Der operative Teil wurde in zuvorkommender Weise von Herrn Prof. Schwendimann ausgeführt. Herr Prof. Noyer stellte mir in freundlicher Weise sein Labora-

torium zur Verfügung, sodaß ich die gleiche Wasserzentrifuge in Betrieb setzen konnte. Beiden Herren bin ich zu bestem Dank verpflichtet.

Vor der Infusion wurde in der angeführten Weise die Hämatokritbestimmung gemacht.

Zur Infusion führte Herr Prof. Schwendimann eine Punktionsnadel in die Vena jugularis ein. Die Nadel stand durch einen Schlauch mit einem Trichter in Verbindung, durch welchen die auf 42° C. erwärmte Kochsalzlösung (0,9 proz.) direkt aus genau gefüllten Literflaschen eingegossen wurde.

Zum Verbluten des Pferdes wurde die Carotis bloßgelegt und zentral abgeklemmt. Dann wurde eine Kanüle eingebunden, die mit einem Schlauch versehen war. Hierauf wurde die Klemme geöffnet und die mächtig ausfließende Blutmenge konnte in kalibrierten 2-Litergefäßen, die stets wieder ausgegossen wurden, genau abgemessen werden.

Wie ich mich bei dem zweiten Pferdeversuch überzeugen konnte, konnte in der sehr kurzen Entblutungszeit keine in Betracht kommende Flüssigkeitsresorption rückwärts in die Blutbahn erfolgt sein, da der Hämoglobingehalt zu Anfang der Entblutung bestimmt, sich gegen das Ende der Entblutung nicht als vermindert ergab. Eine Rückresorption wird besonders bei sehr langsamer Entblutung eintreten und es kann dann die letzte Blutportion nur 52 Proz. der Zahl der roten Blutkörperchen enthalten, welche in der ersten Portion vorhanden war, wie dies Vierordt[1]) schon nachwies.

Panum[2]) fand nun die Beziehungen der Verblutungsmengen zu der Gesamtblutmenge, welche er in sorgfältiger Weise nach der Welckerschen Methode bestimmte, bei fünf jungen Hunden wie folgt:

bei	Hund	I	flossen	80	Proz.	direkt	aus
„	„	II	„	60,4	„	„	„
„	„	III	„	73	„	„	„
„	„	IV	„	65,8	„	„	„
„	„	V	„	70,6	„	„	„

Bei meiner Art der Entblutung waren die besten Bedingungen für eine möglichst vollständige Ausblutung gegeben. Da die Menge des freiwillig ausfließenden Blutes in genauem Zusammenhang zu dem Zeitpunkte steht, wo das Herz seine Tätigkeit einstellt, so war

1) Vierordt: Grundriß der Physiologie. IV. Edition S. 17.
2) Panum: Virchows Archiv. 1864. Bd. 29.

bei meiner Versuchsanordnung von Bedeutung, daß die Zirkulation nicht vorzeitig geschädigt wurde. Dies wäre beim gewöhnlichen Schlachten der Fall gewesen, infolge des Betäubungsschlages auf den Kopf oder infolge eines Stirnschusses.

Das wirksame Auspressen des Blutes aus dem Körper besorgten die Pferde selbst, wenn man ihnen im Verlaufe der Entblutung ein Hinterbein entfesselte. Ich durfte deshalb von vornherein erwarten, daß in meinen Versuchen gleich viel Blut freiwillig ausfließen würde, wie im günstigsten Fall Panums (Hund I), und es war schon theoretisch nicht ausgeschlossen, daß selbst etwas größere Mengen als 80 Proz. direkt ausfließen konnten.

Bei der Sektion der Pferde wurde die Annahme, daß eine äußerst ergiebige Entblutung stattgefunden hatte, dadurch bestätigt, daß das Herz und sämtliche größeren Gefäße vollkommen leergepumpt waren und das Fleisch nach Ansicht des Sachverständigen außerordentlich blaß aussah.

Versuche bei Pferden:

I. Versuch. Stute, Fuchs, 7 jährig, mittlerer Ernährungszustand. Beidseitige Facialislähmung, 464 kg.

Hämatokritbestimmung vor der Infusion ergab:

nach 1 stündigem Zentrifugieren: 25,1 Proz. Blutkörperchen.

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,9 proz. Kochsalzlösung um 3 h 37′.

Ende der Infusion 3 h 43′.

$$v = 3000 \text{ ccm.}$$

Entnahme der zweiten Blutprobe 3 h 48′. Die Hämatokritbestimmung ergab nach einstündigem Zentrifugieren 22,7 Prozent Blutkörperchen.

$$\text{Aus } v = 3000 \quad b = 74{,}9 \quad d = 77{,}3$$

berechnet sich die Blutmenge = 28375 ccm. Das spezifische Gewicht des Blutes betrug 1044 und demnach das Gewicht des Blutes 29623 g. Die Infusion bewirkte keine Nebensymptome.

3 Tage nach der Infusion wurde das Pferd durch Eröffnen der Carotis in 12 Minuten verblutet. Es ergab sich eine Ausflußmenge von 26500 ccm.

Angenommen, es seien wie im Versuch I. Panums (siehe S. 383) noch $^1/_5$ Blut im Körper zurückgeblieben, so würde die gesamte Blutmenge nach diesem Vorgehen sich auf 33125 belaufen. Diese Zahl

nähert sich noch mehr der durch meine Methode gefundenen Zahl von 28375 bei der sehr möglichen Annahme, daß infolge der beim Pferde angewandten Verblutungsart etwas mehr als $^4/_5$ der Gesamtblutmenge herausgeflossen wäre. Zur Erklärung der Differenz in den beiden Werten ist auch in Betracht zu ziehen, daß bei meiner Methode, wie auf S. 362 erörtert, nur die zirkulierende Blutmenge bestimmt wird.

Um das Blutgewicht mit dem Körpergewicht zu vergleichen, ist es bei Pflanzenfressern unbedingt notwendig, den Magendarminhalt vom Körpergewicht abzuziehen, weil der gefüllte Nahrungskanal das Körpergewicht in ganz beträchtlicher Weise beeinflussen kann.

Bei dem Pferde meines Versuches betrug

der volle Magen	6 kg
die vollen Därme	75 "
zusammen	81 kg.

Der gewaschene Magen wog	2 kg
die gewaschenen Därme	20,5 kg

Der ganze Magendarminhalt betrug demnach 58,5 kg.

Das reine Körpergewicht des Pferdes betrug also nur 405,5 kg. Dazu verhält sich das Blutgewicht von 29623 wie 1 : 13,6.

II. Pferdeversuch. Wallach, 14 Jahre alt, schlechter Ernährungszustand, Karrengaul, 380 kg schwer.

Hämatokritbestimmung vor der Infusion ergab: nach einstündigem Zentrifugieren 28,05 Proz. Blutkörperchen.

Beginn der intravenösen Infusion einer 0,9proz. Kochsalzlösung um 1 h 42′.

Ende der Infusion um 1 h 47′. Puls und Respiration wurden durch die Infusion nicht verändert.

$$v = 3000 \text{ ccm.}$$

Entnahme der zweiten Blutprobe um 1 h 55′. Die Hämatokritbestimmung nach einer Stunde ergab: 25,5 Proz. Blutkörperchen.

Aus
$$v = 3000$$
$$b = 71,95$$
$$d = 74,5$$

ergab sich die Blutmenge = 30000 ccm. Das spezifische Gewicht des Blutes betrug 1042, demnach das Gewicht des Gesamtblutes 31 260 g.

Aus äußern Gründen mußte dieses Pferd unmittelbar nach der Infusion getötet werden.

Beginn der Entblutung um 2 h 30′
Ende der Entblutung um 2 h 43′,

nachdem 28 000 ccm abgeflossen waren. Da wegen der kurzen Zeit zwischen der Infusion und der Entblutung das Infusionsquantum noch das Volumen vermehrte, so ergab die Venaesektion bei Abzug der voll berechneten injizierten Kochsalzlösung 25 Liter. Wenn 25 ausgeflossene Liter Blut $^4/_5$ der Gesamtblutmenge ausmachen, so ergibt die durch die Verblutungsmethode ermittelte Blutmenge 31 250 ccm. Die Zahlen 30 000 und 31 250 stimmen nahe überein; zur Beurteilung der Differenz gilt das auf voriger Seite gesagte.

Der Magen mit Inhalt wog	14 kg
die gefüllten Därme	78,3 „
zusammen	92,3 kg

Der leere Magen wog	1,5 kg
die leeren Därme	18,8 „
zusammen	20,3 kg.

Der Mageninhalt betrug also 72 kg und demnach das reine Körpergewicht des Pferdes 308 kg. Dazu verhält sich das Blutgewicht von 31260 g wie 1:9,8.

Übersicht, aus der sich die nach meiner Methode beim gesunden Menschen ermittelte (zirkulierende) Blutmenge ergibt:

Fall	I	männl.,	50jähr.,	61,6 kg Blutm.	= 5320 g	= 1:11,5	des Körpergewichts
„	II	„	21 „	64 „ „	= 5556 „	= 1:11,5	
„	III	„	32 „	57 „ „	= 4595 „	= 1:12,6	
„	IV	weibl.,	23 „	52,5 „ „	= 4022 „	= 1:13	

Die geringste Blutmenge, sowohl absolut als im Verhältnis zum Körpergewicht, zeigt der weibliche Patient.

Erst größere Reihenuntersuchungen werden aber ergeben können, welche quantitativen Unterschiede in der Blutmenge beim männlichen und weiblichen Geschlecht bestehen. Dasselbe gilt für eventuelle Schwankungen der Blutmenge bei den verschiedenen Altersklassen.

Zusammenstellung der Resultate bei Pferden.

Fall V, Stute, 7jährig, 464 kg Lebendgewicht, Blutm. = 29623 g = 1 : 13,6 des reinen Gewichtes.

Fall VI, Wallach, 14jährig, 480 kg Lebendgewicht, Blutm. = 31260 g = 1 : 9,8 des reinen Gewichtes.

Fall V, Stute, zeigt trotz besseren Ernährungszustandes eine gegere absolute und relative Blutmenge als der sehr heruntergekommene Wallach.

Bei kastrierten Pferden fand zwar Bollinger[1]) im allgemeinen ıe durchschnittliche Verminderung der Blutmenge. Allerdings nn die von Bollinger angewandte Methode, die Gesamtblutmenge Tieren schätzungsweise aus der beim Schlachten gewonnenen ›rblutungsmenge zu bestimmen, keinen Anspruch auf eine für den ızelnen Fall genügende Exaktheit machen.

Bei meinem zweiten Pferdeversuch scheint die Verhältniszahl 1:9, i dem heruntergekommenen Tier dafür zu sprechen, daß bei hlechtem Ernährungszustand die Blutmenge nicht vermindert zu sein aucht, wie dies schon von Valentin und Panum angegeben wurde.

Auch sonst eröffnen sich viele Fragen. So wird z. B. erst ıe am Lebenden verwendbare Methode die endgültige Entheidung über eine vorkommende dauernde Vermehrung oder Verinderung der Gesamtblutmenge im Sinne einer wahren Plethora .er Anämie erbringen, und auch für die hydrämische Plethora die ichtigen Zahlenwerte herschaffen können.

Erst bei bekannter Blutmenge werden unsere bisherigen, durch e quantitativen Blutanalysen gewonnenen prozentischen Werte ›er die Blutzusammensetzung ihren vollen Wert erhalten, da sie ı engsten Zusammenhange mit der Blutmenge stehen. Denn wenn an bei der Untersuchung ein konzentriertes, oder ein an festen estandteilen armes Blut findet, so erhalten wir dadurch noch keine ndeutigen Einblicke. Die Konzentration könnte durch Wasserler Serumabscheidung bei einer verminderten Blutmenge entanden sein und in diesem Falle keine Bereicherung des Blutes ›deuten. Bei gleich gebliebener oder vermehrter Blutmenge aber äre aus dem gleichen prozentischen Befund auf einen auch ab-luten Reichtum des Blutes zu schließen. Die gleiche variable

1) Bollinger: Münchener medizinische Wochenschrift. 1886. Nr. 6 u. 7.

Deutung ergibt sich auch für den Fall einer prozentischen Verarmung des Blutes an festen Bestandteilen.

Durch meine Methode hoffe ich ermöglicht zu haben, beim lebenden Menschen und im Tierversuche die zirkulierende Blutmenge zu bestimmen und dadurch bessere Einsicht, als es bisher möglich war, in die Blutmengenverhältnisse überhaupt angebahnt zu haben. Allerdings werden erst größere Untersuchungsreihen an Menschen und Tieren (namentlich auch kleinern), mit denen ich zurzeit beschäftigt bin, die verschiedenen Punkte, die sich bei der Kompliziertheit der vorliegenden Verhältnisse der Kritik aufdrängen, noch weiters klären müssen. Es wird auch in Anbetracht der zwar erst einige Zeit nach den Kochsalzinfusionen auftretenden Fieberreaktionen zu untersuchen sein, ob diese Temperaturerhöhungen sich bei einer größeren Versuchsreihe konstant finden und ob sie nicht eventuell durch andere isotonische Lösungen vermieden werden können.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Sahli, an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen für das fördernde Interesse und das Wohlwollen, das er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

XXI.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg, Els. (Prof. Dr. v. Krehl).

Der Kaliumgehalt des menschlichen Harns bei wechselnden Zirkulationsverhältnissen in der Niere.

Von
Friedrich Wohlwill.

Wenn, wie es die Mehrzahl der Autoren heute annimmt, die Eiweißausscheidung bei sogenannter orthostatischer Albuminurie auf einer Zirkulationsstörung in den Nieren beruht, so ist für den, der den Einfluß von Änderungen der Nierenzirkulation auf die Zusammensetzung des Harns studieren will, die Untersuchung des Harns in solchen Fällen eine besonders dankbare Aufgabe. Denn man hat es hier in der Hand, durch den Übergang von der Bettruhe zur aufrechten Stellung geradezu experimentell eine Zirkulationsstörung hervorzurufen, mag man sich nun von deren Zustandekommen eine Auffassung bilden, welche man will.

Die Angaben nun, die man in der Literatur über die Veränderungen findet, welche die Harnzusammensetzung, abgesehen von dem Eiweißgehalt, in der orthostatischen Periode erleidet, sind außerordentlich widerspruchsvoll. Übereinstimmung herrscht fast nur darüber, daß die Harnmenge geringer ist als zur Zeit der Bettruhe. Aber selbst diese relative Oligurie hat Teissier[1]) in seinen Fällen meistens nicht beobachten können, und über die Konzentration und das Verhältnis der einzelnen Harnbestandteile bestehen die größten Differenzen. Um nur wenige Beispiele zu erwähnen, so findet man Harnstoff nach Pribram[2]) vermehrt, während Teissier und Guiblain[3]) ihn in normalen Werten angeben. Chloride sind nach Guiblain normal, nach Teissier (in der Tagesmenge) vermehrt; Phosphate nach Teissier und Courcoux[4]) normal oder mäßig vermehrt. Nicht minder stark wechseln die Angaben über das spe-

1) Revue de Méd. 1905. Nr. 4.
2) Prager Med. Wochenschrift. 1904. 2.
3) L'albuminurie orthostatique. Thèse de Paris. 1903.
4) Les albuminuries orthostatiques. Etude pathogénique et clinique. Thèse de Paris. 1904.

zifische Gewicht und die durch Kryoskopie gefundenen Werte, welche bald normale, bald vermehrte Konzentration ergaben. Zum großen Teil liegen diese Abweichungen wohl daran, daß man nur den Tages- und Nachturin mit einander verglich, wobei natürlich geringere Veränderungen, wie sie beim Übergang in die aufrechte Körperhaltung auftreten, ganz verwischt werden. Aber auch Courcoux (l. c.), der besonderen Wert legt auf die Untersuchung von Harnportionen kleinerer Intervalle, fand dabei keine irgendwie auffallende Veränderung, so daß er zu dem Schluß kommt: „Il n'existe qu'un phénomène anormal, la présence de l'albumen."

In all diesen Versuchen war aber fernerhin wohl nie der Einfluß der Nahrung genügend berücksichtigt. Unter Ausschaltung dieses Moments hat nun Loeb[1]) gefunden, daß die Erhöhung der in der Gefrierpunktserniedrigung (Δ) zum Ausdruck kommenden Konzentration zwar nicht immer, aber doch sehr oft beobachtet wird, daß aber ganz konstant eine relative Kochsalzabnahme, d. h. ein Ansteigen des Korányischen Quotienten $\frac{\Delta}{NaCl}$ zu konstatieren ist. Er führte dies, fußend auf den Auseinandersetzungen von Korányi[2]) auf eine Verlangsamung der Nierenzirkulation zurück und bestätigte damit die Auffassung, welche, wie erwähnt, eine große Zahl der Autoren über das Wesen der orthostatischen Albuminurie hegen. In einer weiteren Arbeit[3]) wies er dann nach, daß gegenüber dieser relativen Abnahme der Chloride nicht nur die organischen Moleküle, sondern auch die Achloridelektrolyte im allgemeinen und die Phosphate im speziellen vermehrt sind.

War somit ein Antagonismus zwischen zwei Säureradikalen in dieser Beziehung festgestellt, so ergibt sich die Frage, wie sich die quantitativen Veränderungen basischer Ionen gestalten. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, wie sich die Kaliumausscheidung in der Aufstehperiode im Vergleich zur Liegeperiode verhält. Pribram[4]) hat in einem Fall erhöhte Kaliumausscheidung bei etwas vermindertem Natriumgehalt während der Aufstehperiode gefunden und gibt dafür die entsprechenden Prozentzahlen. Soweit ich sehe, ist er aber auf diesen Punkt nicht wieder zurückgekommen.

Ich hatte Gelegenheit, vier Kranke mit orthostatischer Albu-

1) Arch. f. klin. Med. Bd. 83. 1905.
2) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 33 u. 34.
3) Arch. für klin. Med. Bd. 84. 1905.
4) Kongr. f. innere Med. 1899.

minurie zu untersuchen. Es sei hier ganz kurz das Wesentliche aus den Krankengeschichten wiedergegeben:

Nr. 1. Michel W., 25 jähriger Buchbinder, hat mit 16 Jahren Diphtherie durchgemacht, kommt am 18. August 1905 in die Klinik wegen Schmerzen in der Lendengegend beiderseits. Herz nach links etwas verbreitert. An der Spitze erster Ton etwas unrein. Weiter oberhalb systolisches Geräusch. Töne an der Basis etwas akzentuiert. Spitzenstoß schwach. Puls leicht zu unterdrücken. Blutdruck 100 bis 110 mm Hg. Harn beim Liegen frei von Eiweiß, nach Aufstehen bis 1 $^0/_{00}$ Eiweiß. In diesen Portionen auch granulierte Zylinder gefunden.

Nr. 2. Elise W., 20 jährige Näherin, ist die erste Patientin der Loebschen Versuche, sie ist jetzt ganz beschwerdefrei. Herz in normalen Grenzen. Deutliches systolisches Geräusch an der Spitze. Etwas hebender Spitzenstoß. Wechselnde Pulsfrequenz bis zu 120, Blutdruck 110 mm Hg, nach Aufstehen noch wie vor zwei Jahren erheblicher Eiweißgehalt des Harns.

Nr. 3. Georg U., 17 jähriger Kaufmann, ist der achte Patient der Loebschen Versuchsreihe, kommt wegen Angina lacunaris am 5. Oktober 1905 wieder in die Klinik. Herz etwas nach rechts verbreitert. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze. Beide Töne an der Basis akzentuiert. Nach Aufstehen wieder Spuren von Eiweiß im Harn, doch ist der Eiweißgehalt gegen früher sehr zurückgegangen.

Nr. 4. Marie B., 14 jährige Näherin, hatte früher vielfach nervöse Beschwerden, kommt wegen ausgeprägter hysterischer Anfälle in die Klinik. Lebhafte Reflexe. Herz in normalen Grenzen. Systolisches Geräusch von wechselnder Intensität an der Spitze. Sehr variable Pulsfrequenzen von 60—120 schwankend. Blutdruck 105 mm Hg. Rechte Niere eben fühlbar. Harn beim Liegen stets eiweißfrei, beim Aufstehen bisweilen keine Spur von Eiweiß, bisweilen bis zu 3 $^0/_{00}$. Trotz mannigfacher Variation der Versuchsanordnung konnte nicht eruiert werden, welches Moment zu der aufrechten Haltung hinzukommen mußte, um Eiweißausscheidung zu veranlassen. Körperliche Arbeit und Nahrungsaufnahme konnten ausgeschaltet werden. Vielleicht spielen psychische Erregungen eine Rolle.

Ich will nur kurz zusammenfassend bemerken, daß es sich also auch in meinen Fällen meist um in der Entwicklung begriffene, junge Menschen handelte, deren Zirkulationsorgane durchweg nicht ganz intakt waren, wenn auch gröbere Störungen fehlten.

Die Anordnung der Aufstehversuche sollte den Einfluß der Nahrung möglichst ausschalten, sie war genau die gleiche wie bei den Loebschen Versuchen: Die Patienten erhielten von 6 Uhr morgens

an alle anderthalb Stunden 100 ccm Milch, zur selben Zeit mußten sie Wasser lassen. Von halb 8 bis 9 Uhr blieben sie außer Bett. In allen Harnportionen wurden Δ, Cl und K, in einigen auch die Acidität und Phosphorsäure bestimmt. Die Chlorwerte habe ich nicht als NaCl ausgerechnet und dementsprechend den Korányischen Quotienten als $\frac{\Delta}{Cl}$ statt $\frac{\Delta}{NaCl}$ bestimmt. Für die Kaliumanalysen habe ich mich der Methode von Autenrieth und Bernheim[1]) bedient, bei welcher das Kalium als Kobalt-Kalium-Doppelnitrit ausgefällt und nachher als Perchlorat bestimmt wird. Diese Methode ist auch nach Gross[2]), welcher vergleichende Untersuchungen über die verschiedenen Alkalianalysen im Harn angestellt hat, sehr genau und, wo nur Kalium bestimmt werden soll, vorzuziehen. Mit Vorteil benutzte ich einige kleine Modifikationen, wie ich sie in der Arbeit von Garnier[3]) fand. Chloride wurden nach Volhard, Phosphate mit Urannitrat titriert. Die Acidität wurde, da es auf ganz genaue Zahlen nicht ankam, mit Phenol-Phtalein titriert. Die Werte beziehen sich auf $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, berechnet auf 100 ccm Harn.

Es ergibt sich als Hauptbefund, daß der Kaliumgehalt des Urins in der orthostatischen Periode einen Anstieg erfährt; und zwar tritt dies auch dann hervor, wenn man die Kaliumwerte nicht als solche, sondern in ihrem Verhältnis zu Δ betrachtet. Noch größer ist natürlich der Ausschlag, den das Verhältnis $\frac{K}{Cl}$ aufweist: dieses zeigt durchschnittlich ein Anwachsen um das $2-2^1/_2$ fache. Das Kalium macht also die Schwankungen der Chloride nicht mit,

Fall I.

Zeit	x = Menge	Eiweiß	Δ	Cl %	$\frac{\Delta}{Cl}$	K %	$\frac{\Delta}{K}$	$\frac{K}{Cl}$	x . Δ	Cl absolut	K absolut	
— 6 h	250	0	1,74	0,71	2.44	0,140	12,5	0,20	—	—	—	
6 h — 7 h 30′	90	0	1,79	0,75	2,39	0,200	8,95	0,27	161,1	0,67	0,180	
7 h 30′ — 9 h	56	+	1,56	0,44	3,59	0,308	5,1	0,70	87,36	0,24	0,172	Aufstehen
9 h — 10 h 30′	98	Sp.	1,26	0,51	2,48	0,189	6,7	0,37	123,48	0,49	0,185	
10 h 30′—12 h	115	0	1,365	0,62	2,21	0,158	8,6	0,25	156,97	0,71	0,182	

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 37.

2) Über die Ausscheidung d. Alkalien u. alkal. Erden. Inaug. Diss. Freiburg i. Br. 1905.

3) Journ. de Physiol. et pathol. gén. Tom. VII. Nr. 4.

Fall II.

Zeit	x = Menge	Eiweiß	Δ	Cl %	$\frac{\Delta}{Cl}$	K %	$\frac{\Delta}{K}$	$\frac{K}{Cl}$	x . Δ	Cl absolut	K absolut	Acidität	P_2O_5 %
6h—7h 30′	340	0	0,31	0,23	1,35	0,042	7,4	0,18	105,40	0,78	0,143	10	0,02
7h 30′—9h [1]	41	+	1,37	0,69	1,99	0,309	4,4	0,43	56,17	0,28	0,127	28	0,075
9h—10h 30′	100	0	1,34	0,77	1,74	0,167	8,0	0,22	134,0	0,77	0,167	8	0,045

Fall III.

bis 6h	525	0	,62	0,72	2,25	0,138	11,7	0,19	—	—	—	—	—
6h—7h 30′	190	0	,34	0,72	1,86	0.207	6,6	0,29	254.60	1,36	0,393	—	0,13
7h 30′—9h [1]	65	gering	,62	0,63	2,58	0,384	4,2	0,55	105,30	0,41	0,250	—	0,39
9h—10h 30′	122	0	,55	0,64	2,42	0.201	7,7	0,31	189,10	0,78	0,245	—	0,13

Fall IV.

6h—7h 30′	182	0	1,02	0,54	1,89	0,159	6.41	0,29	185,64	0,98	0,289	20	0,040
7h 30′—9h [1]	100	+	1,02	0,46	2,22	0,328	3,11	0,71	102,0	0,46	0,328	14	0,05
9h—10h 30′	82	0	1,58	0,82	1,94	0,426	3,71	0,52	129,56	0,67	0,349	40	0,22

1) Aufstehperiode.

sondern befindet sich auf der Seite der Achloridelektrolyte, deren Vermehrung, wie erwähnt, Loeb feststellte, und geht speziell ziemlich parallel mit den Phosphaten. Dies ist insofern von Interesse, als nach Munks[1]) Versuchen am Hungernden, bei dem bekanntlich die Kochsalzmenge im Harn bis fast zum Verschwinden abnimmt, mit einer erhöhten Phosphatausscheidung ebenfalls eine relative Vermehrung des Kaliums einhergeht. Nicht ganz typisch ist mein vierter Fall, einmal weil hier das Ansteigen des Quotienten $\frac{\Delta}{Cl}$ nicht sehr erheblich ist und zweitens, weil die Kaliumprozente, nachdem Patientin sich wieder zu Bett gelegt hat, noch weiter steigen. Immerhin zeigt auch dieser Fall, daß das Kalium ganz andere Schwankungen macht als die Chloride und annähernd den Phosphaten folgt.

Was die absoluten Zahlen betrifft, so können sie auf vollkommene Exaktheit keinen Anspruch machen, da man nicht ermessen

1) Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berliner klin. Wochenschr. 1887.

kann, wie weit die Patienten ihre Blase vollkommen entleeren. Da es sich aber andrerseits um junge Leute handelt, welche erfahrungsgemäß ihre Blase gut entleeren und ferner nicht einzusehen ist, warum dieser Fehler in verschiedenen Perioden nicht gleichsinnig sein sollte, so kann man doch mit einiger Reserve Schlüsse aus den Zahlen ziehen, und da kann man wohl sagen, daß es zu einer Vermehrung der absoluten Kaliummenge wohl nie kommt. In dreien meiner Fälle ist die absolute Kaliummenge in der Aufstehperiode annähernd unverändert geblieben, ein Verhalten, das in Analogie zu setzen ist zu den Zahlen, die Loeb für die Zuckerausscheidung bei Aufstehversuchen an Diabetikern fand. Beim vierten Fall ist eine nicht unbeträchtliche Abnahme der absoluten Kaliumzahl zu verzeichnen. Ganz konstant findet man dagegen neben der beträchtlichen Verminderung der Chloride ein Sinken der molekularen Diurese überhaupt, die durch den Valenzwert $x \cdot \Delta$ ausgedrückt ist. Dies Verhalten ergibt sich, wie sich leicht berechnen läßt, auch durchweg aus den Zahlen von Loeb, und es hat das auch nichts Auffallendes, wenn man als Ursache eine Verlangsamung der Nierenzirkulation anerkennt, für welche ja nach Korányi die molekulare Oligurie eines der Hauptsymptome ist. Auf jeden Fall kann von einer hochgradig vermehrten Ausfuhr fester Bestandteile, die Pribram (l. c.) annimmt und mit der Demineralisation des Körpers bei Anämie und Chlorose vergleicht, nicht die Rede sein.

Aufmerksam gemacht durch einen Aufsatz von Edel[1]) habe ich in zwei Fällen auch die Acidität des Harns durch Titration bestimmt. Edel schließt aus den höheren Werten, die sich dabei während des Aufstehens — übrigens auch bei gesunden Personen — ergeben, daß diejenigen Salze, welche die Alkaleszenz des Harns ausmachen, vermindert sind. Auch ich fand in Fall 2 — von Fall 4 sehe ich ab, da er, wie wir sahen, auch sonst nicht typisch ist — eine vermehrte Acidität in der betreffenden Periode, und doch ist dabei, wie auseinandergesetzt, das Kalium wenigstens keineswegs vermindert. Ferner leuchtet ein, daß, wenn der Harn überhaupt sauer reagiert, ceteris paribus die Titrationswerte um so größer ausfallen werden, je konzentrierter der Harn ist. Will man sich also ein Bild von den Veränderungen der sauren und basischen Valenzen im Harn machen, so muß man meines Erachtens die Aciditätszahlen auf Δ beziehen. Führe ich dies aus, so finde ich auch in meinem Fall 2 keine Vermehrung, sondern eine relative Verminderung der

1) Therap. der Gegenwart. 1905. 9. Heft.

cidität. In einem weiteren Fall allerdings, in dem ich aus äußeren ründen die Kaliumanalysen nicht ausführen konnte, habe ich auch ne relative Vermehrung gefunden, wie aus folgenden Zahlen herorgeht.

Zeit	Menge	Eiweiß	Δ	Acidität	$\frac{\Delta}{\text{Acidität}}$	
h—7 h 30'	111	0	1,73	11	0,124	
h 30'—9 h	19	+	2,03	59	0,034	Aufstehen
h—10 h 30'	59	0	1,96	32	0,061	

Im übrigen verweise ich in dieser Frage auf die Ausführungen on Loeb[1]).

Aus den bisherigen Untersuchungen ergibt sich, daß neben der ualitativen Veränderung des Harns, welche in seinem Eiweißgehalt esteht, quantitativ nur das Wasser und Kochsalz eine beträchtliche nderung, d. h. Abnahme erfahren, während die übrigen Harnestandteile im großen und ganzen der Konzentration entsprechend teigen. Es ist wohl erlaubt, daraus den Schluß zu ziehen, daß der itz der Störung auch da zu suchen ist, wo normalerweise der überiegende Teil des Wassers und Kochsalzes zur Ausscheidung gengt, und dies ist nach verbreiteter Anschauung der Glomerulus; ine Verlangsamung der Zirkulation in diesen Gebilden würde die 'eränderung genügend erklären.

Da nach Knecht[2]) auch Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ieselbe Zunahme des Korányischen Quotienten beim Aufstehen eigen, wie Kranke mit orthostatischer Albuminurie, so habe ich benfalls einen derartigen Versuch bei einer Herzkranken ausgeführt.

Nr. 5. Mathilde S., 18jährige Haustochter, hat einen Typhus bdominalis durchgemacht. Im Beginn der dritten Woche hat eine Iyocarditis eingesetzt, die sich zunächst in starker Pulsbeschleunigung, päterhin durch Verbreiterung des Herzens nach links, dumpfe Herztöne, isweilen systolisches Geräusch und gelegentliche Arhythmien äußert. Iach der Entfieberung dauert die Pulsbeschleunigung an: Frequenzen on 120—140. Herzbefund wechselnd.

In dieser Zeit machte ich an der Patientin einen Aufstehversuch 1 der gewohnten Art. Es sei noch erwähnt, daß der Harn, welcher

1) Therapie der Gegenwart. 1905. Nr. 12.

2) Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83.

zu Anfang der Erkrankung Eiweiß enthalten hatte, jetzt sowohl beim Liegen wie nach Aufstehen eiweißfrei war.

Zeit	x = Menge	Δ	Cl %	$\frac{\Delta}{Cl}$	K %	$\frac{\Delta}{K}$	$\frac{K}{Cl}$	x . Δ	Cl absolut	K absolut	P_2O_5 %	
6h—7h 30′	185	1,55	0,91	1,70	0,208	5,54	0,31	286,75	1,68	0,518	0,11	
7h 30′—9h	28	1,88	0,69	2,73	0,473	4,30	0,63	52,64	0,193	0,122	0,125 [1])	Aufstehen
9h—10h 30′	140	1,59	0,77	2,07	0,333	4,77	0,43	222,60	1,078	0,466	0,13	

1) Ungenau, da nur 2 ccm zur Verfügung standen.

Es ergibt sich also, daß auch in Beziehung auf Kalium Kranke mit insuffizienten Herzen eine analoge Veränderung der Harnzusammensetzung beim Aufstehen zeigen, wie Kranke mit orthostatischer Albuminurie.

Um ein Gegenstück zu diesen Fällen verlangsamter Nierenzirkulation zu geben, habe ich noch in einem Fall die entsprechenden Änderungen der Harnzusammensetzung nach Einnahme von Theophyllin untersucht. Katsuyama[1]) hat bereits am hungernden Kaninchen die Ausscheidung der Alkalien nach Zufuhr von Theïn studiert. Als Resultat ergab sich eine konstante starke Vermehrung des Natriums, während die Vermehrung des Kaliums, wenn überhaupt vorhanden, im Vergleich dazu geringer war. Dreser[2]) hat dann die Harnzusammensetzung nach Theophyllingebrauch beim gesunden Menschen studiert; er hat dabei nicht einzelne Bestandteile des Harns ins Auge gefaßt, sondern summarisch die molekulare Konzentration und den Ionengehalt festgestellt. Er fand dabei eine starke absolute wie relative Vermehrung der Elektrolyte.

Ich habe in meinem Versuch dieselben Daten bestimmt wie in den früheren Fällen. Die im wesentlichen gesunde Frau erhielt von 6 Uhr an stündlich 100 ccm Milch. Ein Nachtrinken der durch den Harn ausgeschiedenen Wassermenge erwies sich dann wegen der unwesentlichen Differenz als unnötig.

Wie man sieht, haben wir hier in jeder Beziehung das umgekehrte Bild wie bei den vorhergehenden Versuchen. Auch hier wieder zeigt das Kalium eine von den Chloriden vollkommen

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 28. 1899 und Bd. 32. 1901.
2) Pflügers Archiv. Bd. 102. 1904.

Zeit	x = Menge i. d. Stunde	Δ	Cl %	$\frac{\Delta}{Cl}$	K %	$\frac{\Delta}{K}$	$\frac{K}{Cl}$	x . Δ	Cl absolut	K absolut	P_2O_5 %	
6—8 h	48	2,11	0,54	3,91	0,160	13,2	0,30	101,28	0,26	0,077	0,21	
8—9 h	134	1,52	0,69	2,20	0,116	13,1	0,17	203,68	0,92	0,155	0,085	8 h 0,4 g Theophyllin
9—10 h	103	1,61	0,77	2,09	0,120	13,4	0,16	165,83	0,79	0,124	0,095	

abweichende Bewegung. Es ist die Frage aufzuwerfen, ob nicht in den Dreserschen Versuchen das Ansteigen der Elektrolyte im wesentlichen durch eine Zunahme des Kochsalzgehaltes bedingt war. Mein einer Versuch kann das natürlich nicht entscheiden.

Das Gemeinsame an den verschiedenen Loebschen Versuchen und den meinen ist, daß bei Veränderungen der Zirkulation in den Nieren das Wasser und Kochsalz die entgegengesetzte Veränderung erfahren wie die übrigen Harnbestandteile. Es dürften daher für diese beiden Gruppen verschiedene Bedingungen der Ausscheidung bestehen. Ich bin mir wohl bewußt, daß man nicht so ohne weiteres für Chloride Kochsalz einsetzen kann. Da aber NH_4, Mg und Ca wegen ihrer geringen Menge nicht in Betracht kommen und das Kalium in seinen quantitativen Veränderungen weit abweicht von denen der Chloride, so dürfte der Fehler nicht allzu groß sein, wenn man die Veränderungen des Chlorgehalts im wesentlichen auf eine veränderte Kochsalzmenge bezieht.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor v. Krehl für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse, sowie Herrn Dr. Loeb für die Anregung zu den Untersuchungen und die Unterstützung bei denselben meinen wärmsten Dank auszusprechen.

XXII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Jagiellonischen Universität in Krakau
(Direktor Prof. Dr. K. v. Klecki).

Die Bedeutung der Luftwege als Eingangspforte für Mikroben in den Organismus unter normalen Verhältnissen.

Von
A. Wrzosek.

Beinahe ein halbes Jahrhundert wird darüber gestritten, ob die Gewebe gesunder Tiere Mikroben enthalten. Es ist ein Streit von keiner geringen Bedeutung, denn es handelt sich hier um eine Frage, welche nicht bloß in theoretischer, sondern bis zu einem gewissen Grade auch in praktischer Hinsicht von höchster Wichtigkeit ist. Es ist daher nicht zu verwundern, daß Gelehrte verschiedener Nationen sich an diesem Streite beteiligten: Franzosen, Engländer, Deutsche, Italiener, Polen. — Anregung zu diesem Streite gaben die Untersuchungen des französischen Gelehrten A. Béchamp aus Montpellier. Béchamp [1]) trat nämlich in einer ganzen Reihe von Arbeiten, die er im 6. und 7. Jahzehnt des vorigen Jahrhunderts veröffentlichte, mit der Behauptung auf, daß gesunde Gewebe lebender Tiere Mikroben enthalten. Man fing an, die Untersuchungen Béchamps experimentell zu prüfen. Ein Teil der Forscher gelangte zu demselben Schlusse wie Béchamp, der andere Teil dagegen — zu dem gerade entgegengesetzten Schlusse. Die Ersteren erklärten sich als Anhänger Béchamps aus dem Grunde, daß sie in den Geweben von gesunden Tieren wirklich Mikroben gefunden; die Anderen wieder traten als dessen Gegner auf, darauf gestützt, daß es ihnen zuweilen gelang, Organe oder Organstücke, welche Tieren gleich nach der Tötung entnommen wurden, in sterilisiertem Wasser aufzubewahren, ohne daß sich in demselben Fäulnis entwickelt hätte.

Sowohl die Anhänger Béchamps, also Servet, Billroth, Tiegel, Burdon-Sanderson, Nencki und Giacosa, als auch

---

1) Zit. nach Nencki u. Giacosa: „Gibt es Bakterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Tiere?“ Journ. prakt. Chemie. XX. 1879.

deren Gegner, wie Rindfleisch, Meißner, Rosenbach, Hauser, Chiene und Ewart, verschärften den Streit dadurch, daß alle den gleichen logischen Irrtum begingen. Der Irrtum bestand nämlich darin, daß die Ersteren behaupteten, daß in normalen Geweben gesunder Tiere Mikroben sich befinden, anstatt zu sagen, daß in solchen Geweben Mikroben sich befinden können; die Anderen behaupteten, daß normale Gewebe immer steril sind, während sie auf Grund ihrer Untersuchungen nur schließen durften, daß solche Gewebe steril sein können. Hätten die genannten Forscher in ihren Schlußfolgerungen nicht diesen Irrtum begangen, so hätten wir anstatt zwei entgegengesetzter Meinungen nur eine, die lauten würde: die normalen Gewebe gesunder Tiere können ebensogut Mikroben enthalten, wie auch vollständig steril sein. Möglicherweise wird diese Behauptung der Wirklichkeit am besten entsprechen, denn die Wahrheit liegt wahrscheinlich hier, so wie in vielen anderen Fällen, in der Mitte zwischen beiden extremen Ansichten.

Die Anhänger der absoluten Sterilität der tierischen Gewebe stützten ihr Urteil lediglich auf die negativen Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen der Gewebe. Die positiven Resultate verwarfen sie ohne weiteres, indem sie dieselben als Folgen der Verunreinigung mit Mikroben aus der Luft während der Entnahme von Organstücken und Übertragung derselben in die Nährböden betrachteten. Es ist klar, daß bei derartigen Untersuchungen die negativen Ergebnisse auf den Forscher mehr überzeugend wirken als die positiven. Überdies war die Verwerfung aller positiven Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung berechtigt, solange die Ansicht herrschend war, daß fast in jedem Kubikzentimeter Luft unzählige Mikroben sich befinden, und solange man nicht verstand, Operationen aseptisch auszuführen. Seitdem man sich aber überzeugt hat, daß die Menge der in der Luft befindlichen Mikroben bedeutend kleiner ist, als man früher glaubte, durfte man erwarten, daß auch die Furcht vor Verunreinigung der exzidierten Gewebe durch Mikroben aus der Luft abnehmen werde. Diese Furcht hätte noch mehr vermindert werden sollen, nachdem Lister die antiseptischen Operationsmethoden eingeführt hat. Um so weniger können wir heute auf dem früheren Standpunkte stehen und alle positiven Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung der Gewebe ohne weiteres zu verwerfen — heute, da wir dank dem Fortschritte der Anti- und Aseptik das Operationsfeld hinreichend zu reinigen vermögen; da wir mit absolut sterilen Instrumenten operieren können; da wir wissen, daß die Berührung eines tierischen Organstückes

mit der Luft während der wenigen Sekunden, welche zur Exzision und Übertragung in den Nährboden nötig sind, nicht notwendig eine Verunreinigung durch Mikroben aus der Luft veranlassen muß. Wir können jenen Standpunkt um so weniger vertreten, als wir eine ganze Reihe von Arbeiten besitzen, welche bezüglich der Exaktheit ihrer Methoden wenig zu wünschen übrig lassen, — Arbeiten welche das frühere Dogma von der absoluten Sterilität der gesunden tierischen Gewebe mit voller Sicherheit umzustürzen scheinen.

Eine dieser Arbeiten, die gegen die eingebürgerte Meinung von der Sterilität der normalen Tiergewebe vielleicht am meisten spricht, war die Arbeit von Nencki und Giacosa [1]), die unter Mitarbeitung des Chirurgen Kocher im Jahre 1879 veröffentlicht wurde. Die Autoren gelangten auf Grund ihrer Untersuchung zu der Überzeugung, daß die inneren Organe von Kaninchen, wie die Milz, Leber, Nieren usw. stets Mikroben enthalten. In vollem Bewußtsein der Richtigkeit der Ergebnisse ihrer Untersuchungen schreiben Nencki und Giacosa zum Schlusse ihrer Arbeit: „In der Wissenschaft haben sich die Theorien nach den Tatsachen zu richten und nicht umgekehrt. Die Doktrinen der Pathologie müssen die Tatsache, daß die gesunden Gewebe lebender Tiere Bakterienkeime enthalten, anerkennen und sie beim Forschen nach den Ursachen der Infektionskrankheit in Betracht ziehen."

Als Eingangspforten, durch welche die Mikroben in den Organismus gelangen, betrachten die genannten Forscher den Respirations- und Verdauungsapparat, führen jedoch zur Begründung dieser Annahme keine Tatsachen an.

Ich betone absichtlich die Bedeutung der Arbeit von Nencki und Giacosa, weil dieselbe — wie ich mich überzeugt habe — fast ganz unbekannt ist, was sie jedoch durchaus nicht verdient. In der Literatur, die sich mit der Frage der Sterilität der Tiergewebe beschäftigt, habe ich nirgends eine Erwähnung der genannten Arbeit gefunden. Möglicherweise ist die Abhandlung von Nencki und Giacosa deshalb der Aufmerksamkeit der Pathologen entgangen oder schnell vergessen worden, weil sie in einer Zeitschrift für Chemie veröffentlicht wurde.

Kurz nach der Veröffentlichung der Abhandlung von Nencki und Giacosa erschien die Arbeit von Rosenbach (1880) und

1) „Gibt es Bakterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Tiere?" Journ. prakt. Chemie. XX. — Marceli Nencki. Opera omnia. 1904. Bd. I.

chber die von Hauser (1886). Sowohl Rosenbach wie Hauser langten zur Überzeugung, daß die Gewebe normaler Tiere steril sind.

Nach den genannten Arbeiten folgte ein mehrere Jahre dauernder illstand in den Untersuchungen über die Sterilität der tierischen ewebe. Erst seit einigen Jahren ist das wissenschaftliche Interesse r diese Frage wieder rege geworden. Es erschien eine ganze eihe von Arbeiten, die sich aber alle gegen, und nicht eine einge für die absolute Sterilität der Tiergewebe aussprechen.

Im Jahre 1899 erschien eine Abhandlung von Manfredi[1]), die s Ergebnis der Untersuchungen seiner Schüler Perez, Viola, Mirto und isco war, welche nachwiesen, daß in den Lymphdrüsen verschiedener iere sich fast immer Mikroben befinden. In demselben Jahre erschien e Arbeit von Kälble[2]), welcher gegen die Anschauung von der abluten Sterilität der Bronchialdrüsen auftritt, und die Abhandlung von arrière und Vanverts[3]) über die Anwesenheit von Mikroben in r normalen Milz von Tieren.

Im Jahre 1901 erschien die Arbeit von Ford[4]), welche die häufige nwesenheit von Mikroben in der normalen Leber und Nieren von isch getöteten Tieren feststellt. Im folgenden Jahre erschien die Abndlung von Rogozinski[5]), in welcher nachgewiesen wird, daß in n Mesenterialdrüsen von Hunden und Katzen sich stets Mikroben finden. In demselben Jahre erschien auch meine Arbeit[6]) über die erilität der normalen Tiergewebe. Indem ich die inneren Organe von unden, Kaninchen und Meerschweinchen untersuchte, gelangte ich zu nselben Resultaten, wie vor einigen Jahrzehnten Nencki und Giasa, obwohl ich mich anderer Methoden als jene Forscher bediente d von deren Arbeit damals gar nichts wußte. In meiner Arbeit langte ich nämlich zu dem Schluße, „daß die inneren Organe sogar normalen Verhältnissen nicht immer von Mikroben ganz frei sind". leichzeitig mit meiner Arbeit erschien die Arbeit von Quensel[7]),

1) Manfredi: Über die Bedeutung des Lymphgangliensystems für die derne Lehre von der Infektion und der Immunität. Virchows Archiv. 1899. l. 155.

2) Kälble: Untersuchungen über den Keimgehalt normalen Bronchialnphdrüsen. Münch. med. Wochenschr. 1899.

3) Carrière et Vanverts: Études sur les lésions produites par la ligare expérimentale de vessseaux de la rate. Archives de méd. expérim. 1899.

4) Ford: On thy Bacteriology of Normal Organs. Journal of Hygiene. 01. vol. I.

5) Rogozinski: Über die physiologische Resorption von Bakterien aus m Darme. Anzeiger der Akad. d. Wissensch. in Krakau. 1902. Nr. 2.

6) Wrzosek: Zur Frage der Sterilität der normalen Tiergewebe (polnisch). zeglad Lekarski. 1902.

7) Quensel: Untersuchungen über das Vorkommen von Bakterien in den ngen und bronchialen Lymphdrüsen gesunder Tiere. Zeitschr. f. Hygiene. 02. Bd. 40.

welcher die Anwesenheit von Mikroben in den Bronchialdrüsen verschiedener Tiere beinahe in 30% der Fälle feststellte. Ein Jahr später erschien die Arbeit von Rzegocinski[1]), welcher im Knochenmark gesunder Tiere, u. zw. bei etwa 50% der untersuchten Tiere Mikroben fand. In demselben Jahre veröffentlichte auch Bisanti[2]) seine Arbeit, in welcher er zu dem Schlusse gelangt, daß im Blute und in den inneren Organen von Hunden Mikroben, wenn auch in sehr geringer Zahl, vorkommen. Nach Bisanti beginnt die Zahl der Mikroben im Blute und in den Geweben eine Stunde nach der Fütterung des Tieres zu wachsen, erreicht fünf Stunden nach der Fütterung ihr Maximum, beginnt sodann wieder abzunehmen, um etwa zehn Stunden nach der Fütterung bis auf Null zu sinken. Der letzte Forscher, der sich mit dieser Frage beschäftigte, war Klimenko.[3]) Von 101 untersuchten, ganz gesund aussehenden Tieren waren nur die Organe von sechs Tieren gänzlich steril. Klimenko verwirft als Verunreinigungen durch Mikroben aus der Luft jene Fälle, in welchen die Impfungen auf Nährböden nicht das Bact. coli comm., sondern solche Mikroben ergaben, welche in der Luft der zu den Versuchen bestimmten Räume sich befunden hatten. Aus den inneren Organen, u. zw. aus den Mesenterialdrüsen, den Lymphdrüsen des Colon und des Magens, dem Mesenterium und Omentum von 47 Tieren züchtete doch Klimenko das Bact. coli comm. Da dieser Mikrobe in der Luft des Saales, in welchem die Versuche ausgeführt wurden, sich nicht befand, und da Klimenko — wie er selbst versichert — zu den Versuchen nur gesunde Tiere benutzte, so dürfte die logische Schlußfolgerung aus seinen Untersuchungen etwa folgendermaßen lauten: in den inneren Organen, besonders in den Lymphdrüsen der Bauchhöhle, gesunder Tiere können Mikroben vorkommen. Klimenko zieht indessen einen anderen Schluß. Er behauptet nämlich, daß die von ihm untersuchten Tiere (Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen), obwohl sie gesund aussahen, guten Appetit hatten, nicht husteten, weder Diarrhoe noch Katarrh hatten — doch nicht alle vollkommen gesund waren, denn von den 101 untersuchten Tieren zeigte die Sektion bei 82 Tieren pathologische Veränderungen. Betrachten wir nun diese Veränderungen etwas näher. Bei den Hunden waren es ausschließlich Spulwürmer im Darmkanal; bei den Kaninchen Parasiten der Leber (coccidiosis); bei den Meerschweinchen meist alte Blutextravasate im Magen, ferner vergrößerte Mesenterialdrüsen, seröses Exsudat in der Bauchhöhle, Hyperämie des Dünndarms u. dgl. Es ist anzunehmen, daß, wenn Klimenko die Sektion der übrigen 19 Tiere, die er als vollkommen gesund betrachtet, noch sorgfältiger durch-

---

1) Rzegocinski: Recherches bacteriologiques sur la moelle des os des animaux à l'état normal. Archives polonaise des sciences biol. et médic. Vol. II. 1903. Léopol.

2) Bisanti: De la flore microbienne du chien. Bull. soc. centr. med. vétér. 8. série. t. X. 1903. Referat. Bulletin de l'Institut Pasteur. 1903. t. I.

3) Klimenko: Beitrag zur Frage über die Durchgängigkeit der Darmwand für Mikroorganismen bei physiologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Hygiene 1904. Bd. 48.

geführt hätte, er auch bei diesen Tieren derartige pathologische Veränderungen, wie unbedeutende Hyperaemie oder Vergrößerung irgend eines Organs, gefunden hätte. Auf Grund der Sektionen dieser Tiere folgert Klimenko, daß „vollkommen gesunde Tiere sehr selten vorkommen". Daraus folgt aber ein weiterer Schluß, daß in den Geweben kranker Tiere Mikroben vorkommen können. Ich bespreche die sehr genauen von Klimenko unter der Leitung Tavel's ausgeführten Untersuchungen mit Absicht so ausführlich, um zu zeigen, zu welchen Beweisführungen die Anhänger der absoluten Sterilität der Gewebe gesunder Tiere greifen. Und doch sprechen die Ergebnisse der Untersuchungen Klimenkos — trotz seiner eigenen Schlußfolgerungen — vielmehr dafür, daß in den Geweben gesunder Tiere Mikroben vorkommen können. Man kann freilich darüber streiten, welches Tier als gesund und welches als krank bezeichnet werden soll, aber dieser Streit ist hier nicht am Platze. Ich kann aber nicht umhin, noch eine Bemerkung über Klimenkos Abhandlung zu machen. Ich habe die Überzeugung, daß der genannte Forscher aus den untersuchten Organen öfter Mikroben gezüchtet hätte, wenn er nicht einen grundsätzlichen Fehler begangen haben würde. Der Fehler bestand, nach meiner Meinung, darin, daß Klimenko die mit Organen geimpften Nährböden kaum 3—4 Tage beobachtete. Indessen können aber bei der so geringen Zahl der in den Geweben befindlichen Mikroben Kulturen erst in einer Woche oder noch später sich entwickeln, — wie ich dies schon mehrmals betonte. Diese Beobachtung hat auch Quensel gemacht.

Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen, wie auch der kritischen Analyse der Publikationen anderer Forscher, die sich mit dieser Frage beschäftigten, glaube ich die längst ausgesprochene Behauptung, daß „die inneren Organe sogar bei physiologischen Verhältnissen nicht immer ganz frei von Mikroben sind" — aufrecht erhalten zu dürfen.

Sobald es festgestellt wurde, daß in normalen Geweben Mikroben vorkommen können, mußten auch die Wege ermittelt werden, auf welchen dieselben dorthin gelangen.

Schon Nencki und Giacosa wiesen auf den Respirations- und Verdauungsapparat als die Wege hin, auf welchen die Mikroben bei normalen Verhältnissen in die Tiergewebe eindringen können. Jedoch die experimentellen Untersuchungen über den Durchgang der Mikroben in das Blut und die inneren Organe aus dem Darmkanal und den Luftwegen begannen erst später. — Nocard[1]) und dessen Schüler Porcher und Desoubry[2]) waren die ersten, die sich im Jahre 1895 mit der Frage des Durchgangs von Mikroben aus dem Darmkanal ins Blut

1) Nocard: Influence des repas sur la pénétration des microbes dans le sang. Sem. méd. 1895.

2) Zitiert nach Rogozinski l. c.

beschäftigten. Die genannten Autoren gelangten zu dem Schluße, daß während der Verdauung, besonders der Fette, die Resorption von Mikroben aus dem Darmtractus in den Chylus und das Blut stattfindet, von wo aus die Mikroben in die Lunge und andere Organe gelangen. — Zu gerade entgegengesetzten Schlüssen kamen zwei Schüler Flügges: Neisser[1]) und Opitz[2]). Da man aber sowohl den Untersuchungen von Porcher und Desoubry, auch denen von Neisser und Opitz zahlreiche Einwände machen konnte, so konnte die Sache überhaupt noch nicht für urteilsreif betrachtet werden.

Einen echten Fortschritt in der Frage der Durchgängigkeit der Darmschleimhaut für Mikroben bedeuten die Untersuchungen von Rogozinski. Dieser stellte zunächst die beständige Gegenwart von Mikroben in den Mesenterialdrüsen von Hunden und Katzen fest und kam sodann zu dem Schlusse, daß die Mikroben aus dem Darmkanal dorthin gelangen.

Da ich auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Schlusse gelangte, daß Mikroben bei normalen Verhältnissen nicht bloß in den Mesenterialdrüsen, sondern auch in der Milz, der Leber, den Nieren und anderen inneren Organen vorkommen können, so begann ich nach den Wegen zu suchen, auf welchen dieselben dorthin gelangen. Eine Reihe von Versuchen an Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben, und Hunden brachte mich zu der Überzeugung, „daß bei normalen Verhältnissen Mikroben aus dem Darm nicht nur in die Mesenterialdrüsen, sondern zum Teil auch in andere innere Organe übergehen“.[3]) Die weiteren Untersuchungen[4]) führten mich zu dem Schlusse, daß ein Teil der Mikroben, welche die Darmwand passiert haben, in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten wird, während die übrigen in den Ductus thoracicus wandern, von da aus in den Blutkreislauf übergehen, um endlich in die inneren Organe einzudringen und sich daselbst festzusetzen. Dieses Eindringen von Mikroben in die inneren Organe gesunder Tiere nannte ich „physiologische Infektion“. Der Darmtraktus ist somit eine von den Eingangspforten für die physiologische Infektion.

Gegen diese Anschauung trat Klimenko auf; in der Wirklichkeit aber — wenn wir nur von dem Unterschiede zwischen unseren Anschauungen darüber, welches Tier als gesund zu betrachten sei, absehen — weichen seine Schlußfolgerungen von den meinen nicht wesentlich ab. Einige Schlüsse Klimenkos lauten folgendermaßen: „Eine Durchwanderung (von Mikroben) durch die gesunde, unverletzte

1) Neisser: Über Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. Ztschr. f. Hyg. 1896. Bd. XXII.

2) Opitz: Beiträge zur Frage der Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. 1898. Bd. XXIX.

3) Wrzosek: De la pénétration des microorganismes de l'appareil digestif dans les organes internes à l'état normal. Archives polonaises des sciences biol. et médic. Vol. II. 1903. Léopol.

4) Wrzosek: Recherches sur les voies de passage des microbes du tube digestif dans les organes internes à l'état normal. Bulletin de l'Académie des sciences de Cracovie. Novembre 1903.

Darmwand könnte höchstens nur bei kranken Tieren stattfinden; strikte Beweise dafür kann ich jedoch nicht beibringen." „Vollkommen gesunde Tiere sind sehr selten anzutreffen und es genügt schon die geringste pathologische Schädigung des tierischen Gesamtorganismus oder eine unbedeutende mechanische Verletzung der Darmmukosa, um eine Durchwanderung von Bakterien zu ermöglichen. Deshalb tritt dieser Fall relativ häufig ein, was von wesentlicher praktischer Bedeutung ist." — Der unbefangene Leser sieht, daß der letztere Schluß Klimenkos im wesentlichen nicht im Widerspruch steht mit der Meinung, daß die Darmwand gesunder (im weiten Sinne des Wortes) Tiere für Mikroben durchgängig ist; denn sogar bei Tieren, die als vollkommen gesund betrachtet werden, wird sich immer irgend eine „geringste pathologische Schädigung des Organismus" finden lassen.

Dem Darmkanal als Eingangspforte für Infektionen wird erst seit drei Jahren größere Aufmerksamkeit zugewendet, und zwar seitdem Behring mit seiner Theorie der Entstehung der Tuberkulose aufgetreten ist. Diese Theorie, obschon von vielen Seiten scharf angegriffen, hat doch eine wichtige Aufgabe erfüllt: sie hat die Geister angeregt und manchen Forscher aufgefordert, Behrings Untersuchungen experimentell zu prüfen. Behring behauptete, wie bekannt, daß nur die Schleimhaut von neugeborenen und jungen Tieren für Mikroben durchgängig ist; die Schleimhaut älterer Tiere soll für Mikroben undurchgängig sein. Die von mir an neugeborenen Hunden und Katzen in dieser Richtung durchgeführten Untersuchungen [1]) bestätigten diese Anschauung Behrings nicht. Ich kam vielmehr zu der Überzeugung, daß die Darmschleimhaut sowohl erwachsener wie auch junger Tiere für Mikroben durchgängig ist.

Die Autoren, deren Arbeiten nach der Veröffentlichung der Beringschen Theorie erschienen, sind alle darin einig, daß die Darmschleimhaut für Mikroben durchgängig ist. Sofern aber im Prinzip Übereinstimmung herrscht, fehlt dieselbe in den Einzelheiten. Es wird nämlich darüber gestritten, ob nur die Darmschleimhaut neugeborener (Ficker), oder auch die erwachsener Tiere für Mikroben durchgängig ist; ob zwischen der Durchgängigkeit der Darmschleimhaut verschiedener Tierarten ein Unterschied besteht (Uffenheimer); ob alle Mikroben, welche die Darmschleimhaut passiert haben, in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten werden; endlich ob der Durchgang der Mikroben aus dem Darmkanal in die inneren Organe wirklich bei normalen Verhältnissen stattfindet (Klimenko). Doch der allgemeine Schluß, welcher sich aus den bisherigen Untersuchungen ergibt, läßt sich in folgenden Worten zusammenfassen: die Mikroben können durch die normale Schleimhaut des Tierdarmes durchgehen.

Wir haben somit eine von den Eingangspforten für die physiologische Infektion kennen gelernt.

Nun drängt sich die Frage auf, ob noch andere Eingangspforten für physiologische Infektion existieren, vor allem aber, welche Rolle

1) Wrzosek: Bemerkungen über die Entstehung von Infektionskrankheiten (polnisch). Przeglad Lekarski. 1904.

in dieser Hinsicht der Lunge zukommt, zumal da sie von jeher als Eingangspforte verschiedener Krankheiten betrachtet wurde. Hufeland nennt die Lunge atria morborum. Pettenkofer war der Meinung, daß die meisten virulenten Mikroorganismen wahrscheinlich durch die Lunge ins Blut gelangen. Doch waren dies nur Vermutungen, die jede feste Grundlage vermißten.

Die erste Frage, welche vor allem gelöst werden mußte, war ob Mikroorganismen aus der Luft überhaupt in die Lunge gelangen können.

Nun haben die Untersuchungen von Wysokowicz[1]), Hildebrandt[2]), Nenninger[3]), Paul[4]), Hartl und Herrmann[5]) u. A. nachgewiesen, daß Mikroorganismen, besonders wenn sie sich in größerer Menge in der Luft befinden, aus derselben in die Luftwege, ja sogar in die Lungenalveolen gelangen können. Was das weitere Schicksal solcher in die Lunge geratenen Mikroorganismen betrifft, so gehen die Meinungen ganz auseinander. Die Einen, wie Buchner[6]), Enderlen[7]), Muskatblüth[8]), Tschistowitsch[9]) und gewissermaßen auch Hildebrandt sind der Ansicht, daß virulente Mikroorganismen aus der Lunge in das Blut übergehen und den ganzen Organismus infizieren können. Die Anderen — und zu diesen gehören Morse[10]), Laehr[11]), Orloff[12]), Fleck[13]), Wysokowicz, Grammatschikoff[14]) und

1) Wysokowicz: Über die Passierbarkeit der Lunge für Bakterien. Jescheniedielnaja kl. Gazieta (russisch). 1889.

2) Hildebrandt: Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus. Zieglers Beiträge Bd. II.

3) Nenninger: Über das Eindringen von Bakterien in die Lungen durch Einatmung von Tröpfchen und Staub. Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. 37.

4) Paul: Über die Bedingungen des Eindringens der Bakterien der Inspirationsluft in die Lungen. Zeitschr. für Hyg. 1902. Bd. 40.

5) Hartl u. Herrmann: Zur Inhalation zerstäubter bakterienhaltiger Flüssigkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

6) Buchner: Untersuchungen über den Durchtritt von Infektionserregern durch die intakte Lungenoberfläche. Archiv f. Hyg. 1888. Bd. VIII.

7) Enderlen: Über den Durchtritt von Milzbrandsporen durch die intakte Lungenoberfläche des Schafes. Deutsche Zeitschrift für Tiermed. XV.

8) Muskatblüth: Zentralbl. f. Bakt. Bd. I. zit. nach Buchner.

9) Tschistowitsch: Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. Annales de l'Inst. Past. 1889.

10) Morse: Eingangspforten der Infektionsorganismen. Dissert. Berlin 1881. zit. nach Hildebrandt l. c.

11) zit. nach Wysokowicz l. c.

12) Orloff: Materialen zur Frage über die Eintrittswege der Mikroben in den tierischen Organismus (russisch). Wratsch. 1887.

13) zit. nach Wysokowicz l. c.

14) Grammatschikoff: Zur Frage über die Bedeutung der Lungen als Eingangspforte für Mikroben (russisch). Wratsch. 1902.

Snel[1]) — behaupten, daß Mikroorganismen aus der Lunge ins Blut nicht übergehen, wenn auch einige von ihnen der Ansicht beistimmen, daß Mikroben von den Lungenalveolen aus in das Lungengewebe, ja sogar in die Bronchialdrüsen eindringen können. Doch hat keiner von den genannten Forschern nachgewiesen, daß der Durchgang von Mikroben durch die Alveolenwände in die Bronchialdrüsen, in den Blutkreislauf und in die inneren Organe unter normalen Verhältnissen stattfinden kann, denn keiner von ihnen hat seine Experimente in streng physiologischen Verhältnissen durchgeführt. Alle obengenannten Forscher — mit Ausnahme des Wysokowicz, welcher in einer gewissen Anzahl von Experimenten sich der Saprophyten bediente — führten den Tieren in die Lunge ausschließlich virulente Mikroben ein, einige überdies direkt in die Trachea (Muskatblüth, Hildebrandt, Wysokowicz, Tschistowitsch, Grammatschikoff, Snel), wodurch allzu oft mehr oder weniger große Störungen in der Lunge hervorgerufen wurden. So wurde denn die Bedeutung der Lunge als Eingangspforte für physiologische Infektion von keinem der genannten Forscher ermittelt.

Um festzustellen, ob in normalen Verhältnissen Mikroben aus der Lunge ins Blut und die inneren Organe übergehen können, muß während des Experiments alles vermieden werden, was irgend welche Störungen in der Lunge herbeiführen könnte. Diese Störungen vermeiden wir am besten, wenn wir folgenden Bedingungen Genüge leisten.

Erstens dürfen die Tiere nicht tracheotomiert werden, denn die Tracheotomie und die Einführung einer Kanüle in die Trachea sind Eingriffe, welche die Tiere, besonders Kaninchen und Meerschweinchen, sehr schlecht vertragen. In der Trachea und in der Kanüle sammelt sich gewöhnlich sehr viel Schleim an, die Tiere werden dyspnoisch, in der Lunge kommt es zu Blutungen, Emphysem u. dgl. Veränderungen, wie ich mich aus eigener Erfahrung überzeugen konnte. Unter solchen überaus anormalen Verhältnissen können freilich Mikroben aus der Lunge ins Blut gelangen und den ganzen Organismus infizieren. Gesetzt aber, daß die genannten Störungen in der Lunge nicht statthaben, so muß doch zugestanden werden, daß die Lunge von Tieren, die durch eine Trachealkanüle atmen, sich in keineswegs normalen Verhältnissen befinden, denn die durch die Kanüle in die Lunge gelangende Luft hat eine niedrigere Temperatur, als diejenige, welche die oberen Luftwege passiert und da erwärmt wird.

1) Snel: Der Untergang von Milzbrandbazillen in der normalen Lunge. Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 40.

Zweitens dürfen die in Flüssigkeiten suspendierten Mikroben nicht direkt in die Trachea eingeführt werden. Manche Forscher nahmen zwar keine Tracheotomie vor, injizierten aber den Tieren in einer Flüssigkeit suspendierte Mikroben direkt in die Trachea, entweder mittelst durch den Mund eingeführten Katheders oder Spritze, — oder mittelst Pravazscher Spritze, deren Nadel sie von außen her durch die Haut und Muskeln in die Trachea einstachen (Muskatblüth). Dieses Einführen von mikrobenhaltigen Flüssigkeiten durch die Trachea ist für die Tiere keineswegs gleichgültig, denn dasselbe ruft — wie die Untersuchungen Grammatschikoffs zeigen — stets mehr oder weniger erhebliche Störungen in den Lungen hervor.

Drittens dürfen zu den Experimenten keinerlei virulente Mikroben gebraucht werden, welche in der Lunge Störungen hervorzurufen vermögen. Es sollten bei derartigen Experimenten überhaupt virulente Mikroben vermieden werden, da mit denselben auch Toxine hineingelangen können, welche das Lungenepithel sowohl, wie auch das Lungengewebe beschädigen können. Am zweckmäßigsten wird man daher den Tieren in die Lunge Saprophyten einführen.

Viertens dürfen die Tiere nicht allzulange die Luft einatmen, in welcher die Mikroben, sei es im trockenen oder feuchten Zustande, zerstäubt wurden; denn indem wir die Tiere allzulange solche Luft einatmen lassen, führen wir denselben eine viel zu große Mikrobenmenge in die Lunge ein und entfernen uns somit weit von den normalen Verhältnissen. In normalen Verhältnissen befinden sich in der Lunge entweder gar keine Mikroben, oder nur in sehr beschränkter Zahl. Das Einführen von übermäßigen Mikrobenmengen, also Fremdkörpern, in die Lunge ist aber für die Tiere keineswegs gleichgültig. Arnold[1]) hat festgestellt, daß bei Tieren, welche große Mengen von Ruß mit der Luft einatmeten, Desquamation des Alveolenepithels erfolgte.

Fünftens sollen zur bakteriologischen Untersuchung Organstückchen von lebenden Tieren entnommen werden, um im Falle eines positiven Ergebnisses dem Einwande vorzubeugen, daß die Mikroben während der Agonie, oder nach dem Tode des Tieres in die Lunge gelangt sind.

Unter Berücksichtigung der erwähnten Bedingungen nahm ich nunmehr die Experimente vor, um zu ermitteln, welche Rolle der Lunge bei der Entstehung von physiologischer Infektion zukommt.

1) Arnold: Über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig. 1885.

Zum Experiment bediente ich mich der Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäuse. Den Tieren wurde in die Lunge das b. kiliense und der b. fluorescens non liq. sowohl im feuchten Zustande, wie im trockenen eingeführt. Im letzteren Falle wurden die Kulturen vom Agar abgeschabt, im Mörser zu Pulver zerrieben und, nachdem es festgestellt wurde, daß im Pulver lebende Mikroben sich befanden, dieselben den Tieren in die Luftwege eingeführt.

Die Mikroben wurden auf zweierlei Weise den Tieren einverleibt. Ein Teil der Tiere wurde in einem zu diesem Zwecke bestimmten gläsernen Kasten (von der Größe 21 : 28 : 38 cm) gesetzt, in welchem die Mikroben zerstäubt wurden. Die Tiere verweilten im Kasten jedesmal gewöhnlich nicht über 15 Minuten. Nachher wurden die Tiere mit Sublimat $1/1000$ sorgfältig abgewascht. So verfuhr ich bei den Experimenten mit kleinen Tieren. Größere Tiere wurden nicht in den Kasten gesetzt, sondern es wurde der vordere Kopfteil des Tieres in die eigens dazu eingerichtete Kastenöffnung gesteckt. An dem anderen Teile der Tiere wurde die Tracheotomie ausgeführt und durch die Kanüle Mikroben direkt in die Trachea eingeführt, wobei dafür gesorgt wurde, daß die Wunde nicht infiziert werde. Damit verfolgte ich den Zweck, um die Ergebnisse der unter physiologischen mit jenen unter anormalen Verhältnissen ausgeführten Experimente vergleichen zu können.

Nach ein- oder mehrmaligem Einführen der Mikroben in die Lunge, oder überhaupt in die Luftwege, wurden die Tiere mittelst einer Chloroform-Äther-Alkohol-Mischung, zu gleichen Teilen, narkotisiert und dann unter strenger Aseptik Stückchen von den inneren Organen, nach vorheriger Absengung ihrer Oberfläche, entnommen — und in Bouillon übertragen. Die Größe der entnommenen Stückchen war je nach der Größe des Tieres verschieden, ging aber nicht über $1/2$ ccm. Außerdem wurde Harn, Herzblut und Galle, welche mittelst Pipette je $1/4$ ccm bis einige ccm entnommen wurden, auf Bouillon abgeimpft. Die Entnahme der Organstücken und die Abimpfung auf Bouillon wurde im aseptischen Saale des Krakauer Instituts für allgemeine und experimentelle Pathologie, welcher ausschließlich für aseptische Operationen bestimmt ist, ausgeführt. Das Einführen der Mikroben in die Luftwege dagegen wurde in einem anderen, bedeutend von jenem entfernten, Raume vorgenommen.

Um in Falle positiver Ergebnisse dem Einwurfe zuvorzukommen, daß die gewonnenen Kulturen von einer Verunreinigung durch Mikroben aus der Luft herrühren, wurden im aseptischen Saale während der Abimpfung Agarplatten ausgestellt. Die spätere Untersuchung zeigte, daß diese Platten weder Kolonien von b. kiliense, noch von b. fluorescenz non liq. enthielten. Es darf daher mit höchster Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß in der Luft des aseptischen Saales die genannten Mikroben nicht vorhanden waren.

Da die in das Blut eingeführten Mikroben in den inneren Organen, besonders aber in der Leber, Milz, Niere und im Knochenmark, wie

dies Wysokowicz[1]) nachgewiesen hat, fixiert werden, so richtete ich auf diese Organe mein Augenmerk in der Erwartung, daß, wenn die Mikroben aus der Lunge ins Blut übergehen, dieselben zum größten Teile in diesen Organen zu finden sein werden.

Die die Organstückchen enthaltenden Nährböden wurden in Zimmertemperatur wenigstens eine Woche, oft auch länger gehalten. Sobald es sich zeigte, daß auf den Nährböden andere Mikroben auswuchsen, als die in die Luftwege eingeführten, so suchte ich dieselben zu bestimmen. Bei einem Teile der Experimente wurde auch die Lunge histologisch untersucht, um das Schicksal der eingeführten Mikroben daselbst festzustellen. Dieses Verfahren unterließ ich aber später, da angesichts der kleinen Mengen von Mikroben, die den Tieren, unter fast normalen Verhältnissen, in die Lunge eingeführt wurden, dieselben in den Schnitten kaum gefunden werden konnten. Es war auch nur meine Absicht, festzustellen, ob Mikroben, in womöglich normalen Verhältnissen, aus der Lunge in die inneren Organe übergehen können; die Untersuchung des Schicksals der Mikroben in der Lunge selbst lag nicht im Plane meiner Arbeit.

Im ganzen habe ich fünf Reihen von Experimenten durchgeführt, zu denen ich 50 Tiere benutzte. In der ersten Reihe wurden den Tieren durch die Trachealkanüle Bouillonkulturen von Mikroben, gewöhnlich nicht über 3/4 ccm, eingeführt. In der zweiten Reihe wurden den Tieren gleichfalls durch die Trachealkanüle gepulverte Mikroben, jedesmal je einige Kulturen aus schrägem Agar eingeführt. Die Tiere der dritten Reihe inhalietren in der Luft zerstäubte ein- oder mehrtägige Bouillonkulturen, und die Tiere der vierten Reihe atmeten getrocknete und pulverisierte Kulturen ein. Endlich die fünfte Experimentenreihe war der dritten analog und von derselben nur dadurch verschieden, daß hier nicht erwachsene, sondern kaum einige oder mehrere Tage alte Tieren benutzt wurden. Zu den letzteren Experimenten wurde ich durch die Arbeit Fickers[2]) angeregt, welcher neun einige Tage alten Tieren das b. prodigiosum und b. kiliense in die Lunge einführte, und zwar so, daß die Tiere diese Mikroben, im Wasser suspendiert und zerstäubt, teils auf natürlichem Wege, teils durch Trachealkanülen einatmeten. In allen neun Fällen konnte Ficker die in die Lunge eingeführten Mikroben im Blute, in drei Fällen auch in der Leber nachweisen. Die an drei erwachsenen Kaninchen ausgeführten Kontrollexperimente zeigten,

1) Wysokowicz: Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hyg. 1886. Bd. I.

2) Ficker: Über die Aufnahme von Bakterien durch den Respirationsapparat. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. 53.

daß die Mikroben aus der Lunge weder ins Blut, noch in die inneren Organe gelangten.

Meiner Ansicht nach entscheiden die Experimente Fickers nicht endgültig, ob die Mikroben aus der Lunge von einige Tage alten Tieren ins Blut und in die inneren Organe unter normalen Verhältnissen übergehen können. Bei Fickers Experimenten atmeten nämlich die Tiere die in der Luft zerstäubten Mikroben durch eine ziemlich lange Zeit (1—2½ Stunden), überdies wurde ein Teil der Tiere tracheotomiert. Ob diese Umstände nicht irgend welche Störungen in der Lunge hervorgerufen haben, erwähnt Ficker ganz und gar nicht. Es bleibt somit unentschieden, ob die Mikroben ins Blut und in die inneren Organe aus der normalen, oder aber unnormalen Lunge gelangt sind.

Da ich nun die wenigen Experimente Fickers für diese Frage nicht als entscheidend ansehen kann, so beschloß ich analoge Experimente auszuführen und zwar unter möglichst normalen Verhältnissen.

Da die ersten zwei Experimentenreihen von den drei letzten sich wesentlich unterscheiden, so möchte ich die beiden Gruppen getrennt besprechen.

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse der ersten zwei Experimentenreihen an.

Die Untersuchung der Lungen der Tiere bei der ersten und zweiten Experimentenreihe zeigte, daß bei dem größten Teile der Tiere mehr oder weniger bedeutende Störungen der Lunge eingetreten sind. Bei kleineren Tieren, wie Kaninchen und Meerschweinchen, kann die Tracheotomie durch Verstopfung der Trachea und der Trachealkanüle durch Schleim einen schnellen Tod herbeiführen. Auf diese Weise kamen auch bei mir einige Tiere um.

Die erste Schlußfolgerung, welche ich aus den ersten zwei Reihen meiner Experimente ziehe, ist, daß die Tiere, welchen ich Mikroben in die Lunge durch die Trachea einführte, sich in anormalem Zustande befanden.

Die zweite Schlußfolgerung ist, daß Saprophyten (b. kiliense b. fluorescens n. liq.) in anormalen Verhältnissen aus der Lunge nicht nur in die Bronchialdrüsen, sondern auch in die Organe der Bauchhöhle übergehen können.

Ferner ergibt sich aus den oben angeführten Tabellen, daß in die Lunge eingeführte Mikroben daselbst rasch zugrunde gehen, wobei zu bemerken ist, daß ausgetrocknete, also geschwächte Mikroben viel eher zugrunde gehen, als solche, die im feuchten Zu-

Erste Reihe. Den Tieren wurden durch Trachealkanüle Bouillonkulturen eingeführt.

Versuchstier	Eingeführte Mikroben	wieviel mal eingeführt wurde	Menge der eingeführten Kulturen ccm	Zeit vom ersten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Zeit vom letzten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Kulturen der eingeführten Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Kulturen anderer Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Steril waren folgende Organe	Zustand der Lunge
1. Hund 10. XII. 1903	b. fluoresc. n. liq.	2	$1^1/_2$	23 h 30′	17 h	—	Mesenterialdr. Niere, Lunge	Milz, Leber, Lunge, Blut	Hepatisation des linken Unterlappens
2. Hund 10. XII. 1903	b. kiliense	2	$1^1/_2$	23 h	14 h	Bronchialdrüse	Mesenterialdrüsen, Lunge	Milz, Leber, Niere, Blut	Hepatisation des rechten Mittellappens
3. Kaninchen 11. XII. 1903	b. kiliense	1	$^1/_2$	—	15 h	Lunge, Bronchialdrüse	—	Mesenterialdr., Milz, Leber, Niere, Blut	kleine Blutextravasaten
4. Kaninchen 12. XII. 1903	b. fluoresc. n. liq.	1	1	—	16 h	Lunge, Milz	Mesenterialdrüsen	Knochenmark, Leber, Niere, Blut	Hepatisation beiderseitiger Unterlappen
5. Meerschweinchen 12. XII. 1903	b. fluoresc. n. liq.	1	$^1/_2$	—	16 h	Lunge	—	Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	normal
6. Meerschweinchen 15. XII. 1903	b. kiliense	1	$^3/_4$	—	8 h	Lunge, Milz,	—	Leber, Niere, Knochenmark, Blut	starke Hyperaemie
7. Meerschweinchen 15. XII. 1903	b. kiliense	1	$^3/_4$	—	8 h	Lunge, Milz Leber	Knochenmark	Niere, Blut	starke Hyperaemie
8. Kaninchen 17. XII. 1903	b. kiliense	1	$^1/_2$	—	7 h	Lunge	Mesenterialdrüsen, Lunge, Knochenmark	Milz, Leber, Niere, Bronchialdrüsen, Blut	normal
9. Meerschweinchen 17. XII. 1903	b. fluoresc. n. liq.	1	$^1/_2$	—	6 h 30′	Lunge	Blut	Milz, Leber, Niere, Knochenmark	normal
10. Kaninchen 14. I. 1904	b. kiliense	1	$^1/_4$	—	2 h	Lunge, Bronchialdrüsen	Mesenterialdrüsen	Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	Hepatisationsherd im rechten Unterlappen

Versuchstier	Eingeführte Mikroben	wieviel mal eingeführt wurde	Zeit vom ersten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Zeit vom letzten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Kulturen der eingeführten Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Kulturen anderer Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Steril waren folgende Organe	Zustand der Lunge
1. Kaninchen 23. I. 1904	b. kiliense	1	—	6 h	Lunge	Bronchialdrüsen	Mesenterialdrüsen, Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	Hepatisation des rechten Unterlappens
2. Kaninchen 23. I. 1904	b. kiliense	1	-	6 h 30′	—	Lunge	Mesenterialdrüsen, Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	Hepatisation des rechten Mittellappens
3. Kaninchen 9. II. 1904	b. kiliense	1	—	16 h 30′	—	Lunge, Bronchialdrüsen	Mesenterialdrüsen, Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	Hepatisationsherde in beiden Lungen
4. Hund 9. II. 1904	b. kiliense	2	23 h	17 h	—	Mesenterialdrüsen, Leber, Lunge, Bronchialdr., Knochenm.	Milz, Niere, Blut	normal
5. Hund 20. II. 1904	b. fluorescens n. liq	2	22 h	15 h 30′	—	Leber, Niere, Lunge, Bronchialdrüsen, Knochenmark	Mesenterialdrüsen, Milz	kleine Extravasate in beiden Lungen
6. Kaninchen 20. II. 1904	b. fluoresc. n. liq.	2	19 h 30′	13 h 30′	Bronchialdrüsen	Niere, Lunge, Knochenmark	Milz, Leber, Blut, Mesenterialdrüsen	starkes Emphysem
7. Meerschweinchen 26. II. 1904	b. kiliense b. fluor. n. l.	1	—	1 h	Lunge	Niere	Milz, Leber, Blut, Knochenmark	Oedem
8. Meerschweinchen 26. II. 1904	b. kiliense b. fluor. n. l.	1	—	5 h	—	Milz, Lunge, Bronchialdrüsen	Leber, Niere, Blut, Knochenmark	normal

stande, samt dem Nährboden, eingeführt werden. Während die samt dem Nährboden (Bouillon) eingeführten Mikroben erst nach 17 Stunden zugrunde gingen, konnten die ausgetrockneten gewöhnlich nicht länger als 6 Stunden in der Lunge leben.

Was das Übergehen der Mikroben aus der Lunge in die inneren Organe, unter anormalen Verhältnissen, betrifft, so kann dasselbe schnell vor sich gehen, denn — wie die obigen Tabellen zeigen — gelangten die eingeführten Mikroben aus der Lunge in die Bronchialdrüsen schon binnen zwei, in die Leber und Milz binnen acht Stunden.

Außer denjenigen Mikroben, welche den Tieren in die Lunge eingeführt wurden, erhielt ich aus den inneren Organen, aus dem Herzblut, aus dem Harn und aus der Galle, noch andere Mikroben. Im allgemeinen wurden:

aus den Mesenterialdrüsen	von	12	Tieren	Kulturen	in 6	Fällen	gewonnen (darunter 4 mal b. coli comm.)
aus der Milz . . .	=	18	=	=	= 4	=	=
aus der Niere . . .	=	18	=	=	= 4	=	=
aus der Lunge . . .	=	18	=	=	= 18	=	=
aus der Leber . . .	=	18	=	=	= 3	=	=
aus den Bronchialdrüsen	=	12	=	=	= 9	=	=
aus dem Knochenmark	=	15	=	=	= 5	=	=
aus dem Blute . . .	=	17	=	=	= 1	=	=
aus dem Harn . . .	=	17	=	=	= 1	=	=
aus der Galle . . .	=	18	=	=	= 0	=	=

Im ganzen wurden Mikroben aus 51 Organen gewonnen, in drei Fällen erhielt ich aus der Lunge zwei Mikrobenarten. In 18 Fällen erhielt ich Kulturen von Mikroben, die in die Lunge eingeführt wurden und in 36 Fällen andere Mikroben, und zwar achtmal nicht virulente Kokken (sarcina gasoformans, diplococcus citreus liquef., streptococcus granulatus, micrococcus aquatilis, streptococcus mirabilis), zweimal virulente Kokken (staphylococcus pyogenes albus, streptococcus septico-pyaemicus), 18 mal nichtvirulente Stäbchen (b. subtilis, b. lentiformis, b. subflavus, b. proteus Zopfii, b. subtyphosus, b. similisulcatus), sechsmal virulente Stäbchen (b. coli commune, b. aquatilis albus, eine bisher nicht beschriebene Art) und zweimal Stäbchen, die ich auf ihre Virulenz nicht untersucht habe.

Unter den aus den Organen gewonnenen Mikroben befanden sich nicht bloß Aëroben, sondern auch Anaëroben, und zwar letztere in drei Fällen (zweimal in der Niere und einmal im Knochenmark).

Die Ergebnisse der drei letzten Experimentenreihen unterscheiden sich von den zwei ersten wesentlich — wie dies folgende Tabellen veranschaulichen.

Versuchstier	Zahl der Inhalationen	Dauer der sämtl. Inhalationen Min.	Zeit vom ersten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Zeit vom letzten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Kulturen der eingeführten Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Kulturen anderer Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Steril waren folgende Organe	Zustand der Lunge
1. Kaninchen 6. V. 1904	2	30	24 h 30′	18 h	—	Bronchialdrüsen.	Mesenterialdr., Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut.	normal
2. Weiße Maus 6. V. 1904	1	15	—	3 h	Lunge	Milz, Knochenmark.	Leber, Niere, Blut.	normal
3. Weiße Maus 7. V. 1904	2	30	25 h	18 h 30′	—	Niere, Lunge, Knochenmark.	Milz, Leber, Blut.	normal
4. Kaninchen 17. V. 1904	3	45	19 h	2 h 30′	Lunge	—	Mesenterialdr., Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut.	normal
5. Meerschweinchen 17. V. 1904	3	45	19 h	2 h 30′	Lunge	—	Milz, Leber, Niere, Bronchialdr., Knochenm., Blut.	normal
6. Meerschweinchen 17. V. 1904	4	60	40 h	1 h 30′	Lunge	—	Milz, Leber, Niere, Bronchialdr., Knochenm., Blut.	normal
7. Weiße Maus 18. V. 1904	2	30	16 h	2 h	Lunge	Niere.	Milz, Niere, Blut.	normal
8. Weiße Maus 18. V. 1904	2	30	16 h	2 h	Lunge	Milz, Leber, Niere.	Blut.	normal
9. Meerschweinchen 20. V. 1904	5	75	67 h	2 h	Lunge	Bronchialdrüsen.	Milz, Lebre, Niere, Knochenmark, Blut.	normal
10. Meerschweinchen 20. V. 1904	3	45	43 h	1 h 30′	Lunge	Niere, Bronchialdrüsen.	Milz, Leber, Blut, Knochenmark.	normal

Vierte Reihe. Die Tiere atmeten trockene pulverisierte Kulturen des b. kiliense.

Versuchstier	Zahl der Inhalationen	Dauer der sämtl. Inhalationen Min.	Zeit vom ersten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Zeit vom letzten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Kulturen der eingeführten Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Kulturen anderer Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Steril waren folgende Organe	Zustand der Lunge
1. Kaninchen 27. I. 1904.	2	30	27 h	3 h 30′	—	Lunge (Schimmelpilz)	Mesenterialdr., Milz, Leb., Niere, Knochenm. Bronchialdr., Blut	normal
2. Meerschweinchen 27. I. 1904.	2	10	28 h	3 h 30′	—	Lunge (Schimmelpilz)	Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Blut	normal
3. Meerschweinchen 27. I. 1904.	2	10	15 h	4 h	—	—	Milz, Leber, Niere, Lunge, Knochenmark, Blut	normal
4. Kaninchen 30. I. 1904.	2	25	29 h	6 h	—	Lunge (Schimmelpilz)	Mesenterialdr., Milz, Leb., Niere, Bronchialdr., Knochenm., Blut	normal
5. Kaninchen 5. V. 1904.	1	30	—	2 h 30′	Lunge	—	Mesenterialdr., Milz, Leb., Niere, Bronchialdr., Knochenm., Blut	normal
6. Weiße Maus 5. V. 1904.	1	30	—	2 h 30′	—	Milz	Leber, Niere, Lunge, Blut	normal
7. Weiße Maus 6. V. 1904.	1	30	—	24 h	—	Knochenmark	Milz, Leber, Niere, Lunge, Blut	normal
8. Kaninchen 21. V. 1904.	4	55	49 h	2 h 30′	—	—	Milz, Mesenterialdr Leb., Niere, Lunge, Bchialdr. Knchnm., Blut	Blutextravasate
9. Meerschweinchen 21. V. 1904.	4	55	49 h	2 h 30′	—	Niere, Lunge, Bronchialdrüsen	Milz, Leber, Blut, Knochenm.	normal
10. Meerschweinchen 21. V. 1904.	3	35	42 h	18 h	—	Bronchialdrüsen	Milz, Leber, Lunge, Niere, Knochenmark, Blut	Blutextravasate

Versuchstier	Zahl der Inhalationen	Dauer der sämtl. Inhalationen Min.	Zeit vom ersten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	Zeit vom letzten Einführen bis z. Verimpfung d. Organe	eingeführten Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Kulturen anderer Mikroben wurden gewonnen aus folgenden Organen	Steril waren folgende Organe	Zustand der Lunge
1. Kaninchen 20. VII. 905	2	30	5 h 30′	15′	Lunge	Mesenterialdr., Milz. Lunge, Knochenm.	Leber, Niere, Blut	normal
2. Meerschweinchen 20. V I. 905	2	30	5 h 30′	15′	Lunge	Milz, Leber, Blut	Mesenterialdrüsen, Niere, Knochenmark	normal
3. Weiße Maus 20. VII. 1905	2	30	5 h 30′	15′	Lunge	Milz, Niere	Leber, Blut	normal
4. Weiße Maus 20. VII. 1905	2	30	5 h 30′	15′	—	Niere, Lunge	Milz, Leber, Blut	normal
5. Kaninchen 2 VII 905	3	60	29 h	6 h 15′	Lunge	Milz	Mesenterialdrüsen, Niere, Leber, Knochenmark Blut	normal
6. Meerschweinchen 2 VII. 905	3	60	29 h	6 h 15′	—	Lunge	Mesenterialdrüsen, Leber, Milz, Niere, Knochenmark, Blut	normal
7. Weiße Maus 21 VII 905	3	60	29 h	6 h 15′	Lunge	—	Mesenterialdrüsen, Leber, Milz, Niere, Blut	normal
8. Weiße Maus 2 VII. 905	3	60	29 h	6 h 15′	—	Lunge	Milz, Niere, Leber, Blut	normal
9. Kaninchen 22. VII. 1905	4	75	48 h	1 h 15′	Lunge	Mesenterialdrüsen.	Milz. Niere, Leber, Knochenmark, Blut	normal
10. Meerschweinchen 22. V I. 905	4	75	48 h	1 h 15′	Lunge	Mesenterialdrüsen.	Milz, Leber, Blut, Niere, Knochenmark	normal
11. Weiße Maus 22. VII. 1905	3	60	48 h	1 h	—	Niere	Milz, Leber, Lunge, Blut	normal
12. Weiße Maus 22. VII. 1905	1	15	—	1 h 15′	Lunge	—	Milz, Leber, Niere, Blut	normal

In den drei letzten Experimentenreihen inhalierten die Tiere eine kurze Zeit zerstäubte Kulturen von b. kiliense. Auf diese Weise gelangte eine verhältnismäßig kleine Mikrobenmenge in die Lunge. Es ist deshalb nicht zu verwundern, daß die Lungen fast niemals Veränderungen zeigten. Ich glaube daher mit Recht annehmen zu können, daß die Bedingungen, in welchen die drei letzten Experimentenreihen ausgeführt wurden, den normalen möglichst genähert waren. Unter diesen Umständen geht das b. kiliense aus den Luftwegen in die inneren Organe nicht über.

Vergleicht man die obigen drei Tabellen mit einander, so bemerkt man, daß sogar aus den Lungen von Tieren, welche trockene pulverisierte Kulturen des b. kiliense einatmeten, keine Kulturen der genannten Mikroben gewonnen werden konnten — mit Ausnahme von einem Falle. Dieser Umstand ist auf zwei Faktoren zurückzuführen. Erstens gelangt beim Einatmen von trockenen pulverisierten Kulturen nur eine äußerst kleine Mikrobenmenge in die Lunge, wie dies seiner Zeit von Wysokowicz nachgewiesen wurde. Zweitens gehen trockene, in die Lunge eingeführte Mikroben daselbst viel rascher zugrunde, als Mikroben, welche im feuchten Zustande eingeführt werden. So konnte ich auch in der IV. Versuchsreihe, wo die Tiere trockene Mikroben einatmeten, eine Kultur der eingeführten Mikroben nur aus der Lunge desjenigen Tieres gewinnen, von dem Organstücken am frühesten ($2^1/_2$ Stunde nach der letzten Inhalation) verimpft wurden.

Vergleicht man ferner die Resultate der I. Experimentenreihe, in welcher den Tieren in die Trachea Bouillonkulturen eingeführt wurden, mit den Resultaten der III. und V. Experimentenreihe, in welchen die Tiere zerstäubte Bouillonkulturen inhalierten, so bemerkt man, daß die in die Lungen eingeführten Mikroben in der I. Versuchsreihe noch nach 16 Stunden daselbst lebendig angetroffen wurden, während dieselben in der III. und V. zuweilen bedeutend früher zugrunde gingen. Dies ist leicht begreiflich, wenn man erwägt, daß in der I. Experimentenreihe große Mikrobenmengen, samt der Bouillon, in die Trachea eingeführt wurden, während in der III. und V. Experimentenreihe bedeutend kleinere Mikrobenmengen in die Lungen der Tiere gelangen konnten, denn nur ein geringer Teil der mit der Luft eingeatmeten Mikroben gelangt — wie dies die übereinstimmenden Untersuchungen von Hildebrandt und Paul festgestellt haben — in die Lungenalveolen, der größte Teil dagegen wird in den oberen Luftwegen aufgehalten.

Aus der letzten Experimentenreihe ergibt sich, daß die Lunge

on jungen, etwa mehrere Tage alten Tieren sich von der Lunge rwachsener Tiere in der uns interessierenden Hinsicht durch nichts nterscheidet: auch bei diesen findet ein Übergang von eingeatmeten aprophyten aus der Lunge weder in das Blut noch in die inneren rgane statt.

Sowohl in den zwei ersten, wie auch in den drei letzten Ex- erimentenreihen erhielt ich aus verschiedenen Organen Kulturen, nd zwar von virulenten Mikroben und von Saprophyten. Im Ver- leich mit den von mir früher veröffentlichten Untersuchungen erhielt h diesmal Kulturen aus einer viel kleineren Zahl von Organen, elcher Umstand den ungünstigen Bedingungen zuzuschreiben ist, ovon ich mich schon mehr als einmal überzeugen konnte. Die it Organen geimpften Bouillonröhrchen hielt ich bei Zimmertempe- atur, wodurch das Wachstum mancher Mikrobenarten, welche nur ei höherer Temperatur gedeihen konnten, gehemmt wurde. Denn bald ich nach zehntägigem Verweilen der mit Organen geimpften ouillonröhrchen bei Zimmertemperatur, dieselben in den Thermostat 37° C.) setzte, kam es vor, daß schon nach mehreren Stunden auf isher steril scheinenden Nährböden Kulturen sich entwickelten.

Trotz dieser ungünstigen Bedingungen gelang es mir in den rei letzten Experimentenreihen, also aus den Organen von normalen ieren, in 37 Fällen Kulturen zu gewinnen, — abgesehen von jenen ällen, in welchen ich aus den Lungen das b. kiliense züchtete.

Was die einzelnen Organe, Blut, Harn und Galle betrifft, erhielt h Kulturen:

aus den Mesenterialdrüsen	von	12	Tieren	3	mal
aus der Milz	=	32	=	7	=
aus der Leber	=	32	=	2	=
aus der Niere	=	32	=	8	=
aus der Lunge	=	32	=	6	=
aus den Bronchialdrüsen .	=	11	=	5	=
aus dem Knochenmark .	=	23	=	5	=
aus dem Herzblut . . .	=	32	=	1	=
aus dem Harn	=	19	=	0	=
aus der Galle	=	18	=	0	=

In 23 Fällen erhielt ich Kulturen von nicht virulenten Kokken micrococcus aquatilis, micr. candidans, micr. aurantiacus, micr. ci- eus granulatus, staphylococcus albus non pyogenes); in drei Fällen ulturen von virulenten Kokken (streptococcus mastitidis sporadicae, icrococcus septicus und eine bisher nicht beschriebene orange- rbstoffbildende Streptokokkenart); in acht Fällen nicht virulente

Bazillen (b. Zopfii, b. compactus und nicht näher bestimmte Stäbchen); in drei Fällen virulente Bazillen (b. coli commune, b. septicus putidus und eine dem b. proteus Zenkeri nahe stehende Bazillenart.

In den drei letzten Experimentenreihen wurde auch der Magen- und Darminhalt eines Teiles der Tiere bakteriologisch untersucht, wobei niemals eine Kultur des b. kiliense gewonnen wurde.

Aus den Ergebnissen aller fünf Experimentenreihen kann nun folgender Schluß gezogen werden:

Saprophyten (b. kiliense), welche mit der Luft in den Respirationsapparat sowohl erwachsener, wie junger Tiere gelangen, gehen, unter normalen Verhältnissen, von da aus weder ins Blut, noch in die inneren Organe über. Dagegen können solche Mikroben (b. kiliense, b. fluorescens n. liq.) bei pathologischen Verhältnissen, z. B. bei vorhandenen Lungenstörungen, aus der Lunge nicht nur in die Bronchialdrüsen, sondern auch in die Organe der Bauchhöhle übergehen.

XXIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

. Zur Bestimmung der Grenze der Gesundheitsschädlichkeit der schwefligen Säure in Nahrungsmitteln.

Von
C. Jacobj und H. Walbaum.

Die Frage, in welchen Mengen die schweflige Säure und ihre ːrbindungen bei innerlicher Aufnahme noch Störungen der Gesund- it zu bedingen vermag, hat im Hinblick auf die Nahrungs- ittelgesetzgebung wieder ein erneutes Interesse gewonnen, nachdem ːh gezeigt hat, daß in den geschwefelten Nahrungsmitteln neben ːr freien schwefligen Säure und ihren Salzen auch organische Ver- ndungen in Frage kommen, welche sich erst nachträglich aus jenen stgenannten nach Zusatz derselben zum Nährmaterial bilden, und ıß dieselben zum Teil infolge schwerer Dissoziirbarkeit die spezi- chen Wirkungen der schwefligen Säure-Komponente weniger ıergisch oder gar nicht hervortreten lassen.

Diese von Schmitt[1]) und Ripper[2]) bei Wein, von Beythien ıd Bohrisch[3]) sowie von K. Farnteiner[4]) bei Früchten ge- gentlich der Titrationsbestimmung beobachtete Tatsache der festeren 'ganischen Bindung schwefliger Säure ist neuerdings im Kaiser- ːhen Gesundheitsamt von Kerp[5]) eingehender und syste- atisch studiert und hat zu dem Ergebnis geführt, daß in der Tat e azetaldehydschweflige Säure gegenüber den anorganischen Salzen ːr Schwefligensäure ganz erheblich schwerer dissoziirbar ist. erp fand bei sei seinen Untersuchungen aber andererseits auch ıdere organische Verbindungen wie z. B. die klygoseschweflige

1) Die Weine des herzoglichen Kabinetkellers. 1892.

2) Journal für prakt. Chemie. 1892. 46.

3) Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel. 1902. . V. S. 401.

4) Ebenda. S. 1124.

5) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1904. B. XXI. S. 156 u. 180 ff.

Säure sehr leicht dissoziirbar, sodaß die Auffassung, als ob alle organischen Verbindungen der Schwefligensäure infolge schwerer Dissoziirbarkeit auch als erheblich weniger pharmokologisch wirksam und deshalb als hygienisch wesentlich unbedenklicher angesehen werden dürfen, wie die anorganischen Salze, sich schon hiermit als nicht allgemein zutreffend erwies. Es wurde im Reichsgesundheitsamt aber auch weiter die Beziehung, welche zwischen der Wirkungsstärke und der Dissoziationsfähigkeit der verschiedenen schwefligsauren Verbindungen besteht, experimentell von Rost 1), sowie unter seiner Leitung von Franz direkt untersucht und es lehrten diese Untersuchungen einerseits, daß die bei der Dissoziation der verschiedenen Verbindungen entstehende ionale schweflige Säure es allein ist, welche den qualitativen Wirkungscharakter aller dieser Verbindungen und zwar in stets gleichem Sinne bedingt, daß aber andererseits die quantitative Entwicklung und der Ablauf der spezifischen Allgemeinwirkungen durchaus der Dissoziationsfähigkeit der einzelnen Verbindung, wie sie sich auch bei der Titration zeigt, parallel verläuft und mit ihr eine quantitative Steigerung oder Herabsetzung aufweist.

Die hierbei in Frage kommenden, nach der Resorption der Verbindungen ins Blut auftretenden Allgemeinwirkungen der schwefligsauren Jonen bestehen aber, wie Rost durch seine Tierversuche zeigte, vor allem, ja man kann sagen ausschließlich in einer akut einsetzenden und in kurzer Zeit mit dem Tode endenden zentralen Lähmung, welche sehr schnell auf das Gefäß- und Atemzentrum übergreift und zustande kommt, sobald eine gewisse Menge ionaler schwefliger Säure im Blute vorhanden ist. Wurde bei den bezüglichen Versuchen Rosts mit dem leicht dissoziirbaren Natriumsulfit an Kaninchen per os eine Salzmenge eingeführt, welche in ihrem Gehalt an schwefliger Säure in 10% Lösung den Wert von 0,65 g per Kilo Tier entsprach, so trat fast regelmäßig und zwar ohne vorhergehende besondere Erscheinungen ein plötzlich nach etwa 1/2 bis 1 Stunde sich ausbildender Lähmungszustand ein, bei welchem zunächst das Tier den Kopf sinken ließ, sich bald nicht mehr sitzend zu erhalten vermochte, auf die Seite fiel, und weitere 5 bis 10 Minuten nach Beginn dieser Symptome unter mehr oder weniger heftigen agonischen kurzen Zuckungen oder Krämpfen erlag. Eine Steigerung der Dosis änderte das Bild nicht wesentlich, sondern ließ höchstens gelegentlich den Ablauf der Erscheinungen in noch etwas kürzerer

1) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1904. B. XXI. S. 285 u. 312.

Zeit sich vollziehen. Wurde dahingegen die Dosis auch nur um ein Unerhebliches verringert, etwa auf 0,64 oder 0,62 pro Kilo, so traten irgendwelche äußerlich wahrnehmbare Wirkungen überhaupt nicht auf, vielmehr blieben die Tiere durchaus normal. Dieses eigenartige Verhalten erklärt sich offenbar daraus, daß die Lähmung nur zustande kommt, wenn eine bestimmte Menge dissoziirter oder leicht dissoziirender schwefligen Säure-Ionen im Blute vorhanden ist, wie dies auch Versuche von Rost bestätigten, bei denen die Lösung direkt in die Vene einlaufen gelassen wurde. Da nun, wie schon Pfeiffer[1]) und jetzt von neuem Rost und Sonntag[2]) durch den Versuch nachweisen konnten, der Organismus imstande ist, die schweflige Säure außerordentlich schnell in die weit weniger wirksame Schwefelsäure zu oxydieren und als solche zu 96,5% bei Zufuhr von Mengen schwefliger Säure, welche noch keine Allgemeinwirkungen bedingen, innerhalb weniger Stunden (5 St.) auszuscheiden, so wird entsprechend den Bedingungen der Resorption eben erst von jener bestimmten relativ großen per os in den Magen applizierten Gabe an die Möglichkeit des Zirkulierens jener wirksamen Mengen ionaler schwefliger Säure gegeben, welche die spezifische, allerdings auch gleichzeitig meist tödliche Lähmung zu bewirken vermögen.

Für die organischen Verbindungen der schwefligen Säure ergab sich bei den entsprechenden Parallelversuchen, daß bei ihnen die eben wirksamen und zugleich tödlichen Dosen der einzelnen Verbindungen im Verhältnis zu der erwähnten Minimaldosis des Natriumsulfits entsprechend ihrem von Kerp ermittelten größeren oder geringeren Dissoziationsvermögen, sowie entsprechend ihrer Resorbierbarkeit, sei es im ersteren Falle kleiner, im letzteren größer als die des Natriumsulfits ausfällt, der Art, daß die wirksame Grenzdose für die leichtdissoziirende glykoseschweflige Säure bei 0,49 g in 10proz. Lösung per Kilo für die sehr schwer dissoziirende azetaldehydschweflige Säure aber bei 1,22 g in 10 proz. Lösung per Kilo Tier und Applikation per os lag, was nach dem eben Dargelegten auch ohne weiteres verständlich erscheint.

Auf Grund dieser durchaus klaren und völlig einwandfreien Versuchsergebnisse unterscheiden nun Kerp und Rost für die praktische Beurteilung der schwefligen Säurewirkungen einerseits gebundene schweflige Säure, wie sie in den organischen einerseits

1) Arch. für exper. Path. u. Pharm. XVII. p. 261 ff.
2) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. XXI. 1904. p. 285.

schwer, andererseits leicht dissoziirbaren Verbindungen vorkommt und stellen dieser gegenüber die in den organischen Salzen enthaltene leicht dissoziirbare, die sie zusammen mit der wirklich freien schwefligen Säure als freie schweflige Säure bezeichnen, eben im Gegensatz zu der organisch gebundenen.

Eine derartige Einteilung dürfte indessen doch leicht zu Mißverständnissen führen, da sie die durch Dissoziation aus den Verbindungen entstandenen schwefligen Säure-Ionen in ihrer Wirkung gleichzustellen scheint mit der wirklichen freien schwefligen Säure, was den tatsächlichen pharmakologischen Verhältnissen keineswegs entspricht, da der freien schwefligen Säure als Säure Reizwirkungen zukommen, welche allerdings zunächst nur lokalen Charakter tragen, indem sie auf das Gebiet, wo saure Reaktion herrscht, beschränkt sind, welche aber in ihrem Wesen und ihren Folgen durchaus abweichen von den oben geschilderten Allgemeinwirkungen der ionalen schwefligen Säure, welcher als solcher derartige lokale Reizwirkungen nicht zukommen.

Gerade diese Säurewirkungen der freien Schwefligensäure sind es aber, die offenbar zunächst für die praktische Beurteilung der Gesundheitsschädigung auch der schwefligen Säureverbindungen in erster Linie berücksichtigt werden müssen, da aus den Salzen sowohl, wie aus den organischen Verbindungen, vor allem den leicht dissoziirbaren, bei Gegenwart und unter der Einwirkung anderer freier Säuren auch im Körper jederzeit wirkliche, freie, schweflige Säure entstehen und zur Wirkung gelangen kann. Gerade die durch solche nachträglich im Körper, vor allem im Magen freiwerdende schweflige Säure bedingten lokalen Reizwirkungen sind es aber, durch welche bei Aufnahme jener relativ geringen Mengen in geschwefelten Nahrungsmitteln in den Magen eingeführter schwefligen Säureverbindungen die, wenn auch vielfach bestritten, so doch immer wieder beobachteten Störungen des Wohlbefindens bedingt und auch wirkliche Gesundheitsschädigungen bei Wiederholung herbeigeführt werden können, während die gleichen kleinen Mengen als ionale schweflige Säure nach der Resorption im Blut kreisend wenigstens einstweilen gesichert nachweisbare schädliche Wirkungen nicht bedingen, und solche auch bei ihrer an sich geringen Wirksamkeit und gleichzeitig leichten Oxydierbarkeit, wenn überhaupt, so doch nur unter ganz besonderen Umständen werden bedingen können, nämlich, wenn sie zum Abspalten freier Säure Gelegenheit finden, so daß, wenn lediglich die ionale schweflige Säure in Frage käme, gegen die geschwefelten Nahrungsmittel bei dem Gehalt, welcher

heutzutage beobachtet wurde, einstweilen kaum sicher begründete Bedenken geltend zu machen wären.

Als bei Gelegenheit der Erstattung eines gerichtlichen Gutachtens über die Gesundheitsschädlichkeit geschwefelter Aprikosen im Winter 1903/04 ich mich mit diesem Gegenstande eingehender zu beschäftigen Veranlassung hatte und sich mir bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur ergab, daß genauere Untersuchungen gerade über die Wirkungsgrenze freier schwefliger Säure bei Einführung per os, welche, wie aus dem eben Gesagten ersichtlich sein dürfte, für eine richtige Beurteilung der Schädlichkeitsfrage zunächst vor allem zu kennen nötig ist, offenbar bisher noch fehlen, aus den wenigen, in dieser Richtung angestellten Versuchen eine gesicherte Grundlage für die Beantwortung der gestellten Fragen nach der Gesundheitsschädlichkeit der in Nahrungsmitteln in verschiedener Form enthaltenen schwefligen Säure, auf Grund obiger Überlegungen nicht zu gewinnen war, so erschien es mir angezeigt, diese Lücken durch neue Versuchsreihen auszufüllen und ich veranlaßte deshalb Herrn Dr. Walbaum, solche unter meiner Leitung auszuführen. Über diese Versuche und die sich aus ihnen für die Beurteilung der Schädlichkeit geschwefelten Nährmaterials ergebenden Gesichtspunkte wird Herr Dr. Walbaum demnächst an anderem Orte unter gleichzeitigem Eingehen auf die ältere Literatur ausführlicher berichten, hier möge nur eine kurze Darstellung der pharmakologischen Ergebnisse Platz greifen.

Wir können im Interesse der Kürze hier davon absehen, die über die Wirkungen des gasförmigen Schwefligsäureanhydrits vorliegenden Arbeiten zu besprechen, da sie für unsere Frage ohne direkte Bedeutung sind, nur mag daran erinnert sein, daß seiner Zeit von Lehmann[1]) nachgewiesen wurde, daß selbst in der außerordentlichen Verdünnung von 0,006—0,01 Vol. ‰ des Gases in der Luft d. h. bei einem Gehalt von 0,02 mg Schwefligsäureanhydrit im Liter Luft dasselbe durch seine Reizwirkung auf die Luftwege sich noch bemerkbar macht, was beweist, daß es sich in dem Säureanhydrit jedenfalls um eine außergewöhnlich lokal reizende Säure handelt.

Wenden wir uns nun gleich den Wirkungen der wässerigen schwefligen Säure zu, so ist, wie oben erwähnt, die Zahl der mit dieser angestellten Untersuchungen eine recht beschränkte. Der Grund hierfür liegt offenbar darin, daß man bisher das Hauptgewicht auf die nach der Resorption der schwefligen Säure auftretenden All-

1) Archiv für Hygiene. 1893. XVIII. S. 180.

gemeinwirkungen legte, welche natürlich in durchaus gleicher und weit bequemerer Weise durch das Natronsalz erzeugt werden können, weshalb mit diesem denn auch zahlreiche Untersuchungen vorliegen, während man den scheinbar unbedeutenden lokalen Wirkungen der freien Säure, welche sich zunächst vornehmlich auf den unter saurer Reaktion stehenden Magen beschränken, als unwesentlich in praktischer Hinsicht kein besonderes Interesse zuwenden zu brauchen glaubte.

Abgesehen von den von Polli[1]) sowie Bernatzik und Braun[2]) an Kranken, von letzteren fast ausschließlich an fiebernden Wöchnerinnen angestellten therapeutischen Versuchen liegen am normalen Menschen mit freier wässeriger schwefliger Säure nur Versuche von Leuch[3]) vor.

Immerhin lehren die Versuchsreihen von Braun und Bernatzik, daß bereits bei einer täglichen Aufnahme von nur 80 mg schwefliger Säure und zwar in geteilten Dosen, einer ca. 0,016 %igen Lösung es in zahlreichen Fällen zu höchst unangenehmen Störungen des Befindens kam, bestehend in Übelkeit, Erbrechen, profusen Durchfällen usw., welche nach kurzem zum Abbrechen dieser Medikation zwangen.

Leuch ließ seine Versuchspersonen, welche durchaus gesund waren, in verschiedenen Mengen die Schwefligsäure, aber nicht in einfach wässeriger Lösung derselben, sondern eine solche mit Wein gemengt trinken. Er konstatierte, daß unter dieser Bedingung bei einer Konzentration von etwa 0,15 % noch eine Dosis von 45 mg Störungen des Befindens zu bedingen imstande ist, welche bestanden in Kratzen im Hals, vermehrter Speichelsekretion, Magendrücken, Kopfschmerzen und Durchfällen. Beide Versuchsreihen, wenn schon die angewandten Mengen schwefliger Säure hier offenbar mit der nötigen Vorsicht bestimmt wurden, können dennoch nicht als völlig einwandfrei betrachtet werden und geben auch kein gesichertes Bild von der Wirksamkeitsgrenze, wie sie für unseren Zweck nötig ist. Denn bei den Versuchen von Braun und Bernatzik handelt es sich nur um Frauen und zwar nur um kranke Wöchnerinnen, sodaß aus ihnen allgemeine Schlüsse auf das Verhalten des normalen Menschen an sich nicht ohne weiteres zu ziehen sind.

Die Versuche von Leuch bieten aber keine Gewähr, daß die dem Wein zugesetzten Mengen schwefliger Säure auch wirklich zur

1) Wiener Medizinische Wochenschrift. 1868. Nr. 4.
2) Ebenda. 1869. Bd. XIX. Nr. 94 u. 100.
3) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1895. XXX. Jahrg. S. 609 ff.

Wirkung gelangten, da im Hinblick auf die Ergebnisse der neueren Untersuchungen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß ein Teil der zugesetzten Säure an den Aldehyd des Weines gebunden und so unwirksam gemacht wurde, womit die für die Wirksamkeit gefundenen Werte dann zu groß ausfallen mußten. An Menschen fehlten somit gesicherte Untersuchungen gänzlich.

Über die Wirkungen freier wässeriger schwefliger Säure bei Einführung per os an Tieren liegen aber nur einige wenige, orientierende Versuche von Pfeiffer[1]) vor, bei welchen zudem nur große, nicht näher angegebene Mengen 0,5, 1 und 5 %iger Lösungen in den Magen gebracht wurden, worauf im letzteren Falle bereits nach 3 bis 5 Minuten der Tod eintrat. Bei diesen seinen Versuchen fand Pfeiffer heftigste Verätzungen der Magenschleimhaut, die nach Beibringung der 5 %igen Lösung sich sogar noch auf die weitere Umgebung des Magens erstreckte. Es beweisen diese Befunde ja allerdings in unzweideutiger Weise die außerordentlich heftige Ätzwirkung der freien, wässerigen schwefligen Säure, welche selbst die der stärksten sonstigen anorganischen Säuren noch bedeutend übertrifft, aber sie bieten natürlich durchaus keinen Anhaltspunkt für die Ermittelung der Wirkungsgrenze der freien Säure, auf welche es uns vor allem ankommen mußte.

Es wurden deshalb von uns vor allem Versuche an Katzen im Anschluß an die Pfeiffers angestellt, um zunächst zu erfahren, bei welcher Konzentration der eingeführten freien Säure sich einerseits noch unmittelbar anatomisch wahrnehmbare Veränderungen an der Schleimhaut nachweisen, andererseits, bei welchen Mengen und welcher Verdünnung intra vitam äußerlich erkennbare Störungen sich noch feststellen lassen. Bei diesen wie bei allen später zu erwähnenden Versuchen wurden im Hinblick auf die leichte Oxydierbarkeit der schwefligen Säure in sorgsamster Weise alle nötigen Vorsichtsmaßregeln beobachtet, welche für eine exakte Bestimmung des Schwefligsäuregehalts der angewandten Lösungen und ein gesichertes, unverändertes zur Wirkung gelangen derselben im Versuch erforderlich waren.

Mittelst Sonde per os oder durch direkte Injektion mit der Hohlnadel in die freigelegten, abgebundenen Abschnitte des Magens und Darms, die dann wieder unter Schliessung der Bauchwunde in die Bauchhöhle reponiert wurden, injizierten wir den Katzen wässerige Lösungen von 0,3, 0,2 und 0,1 proz. freier schwefliger Säure, den lapa-

1) Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1890. Bd. XXVII. S. 261 ff.

ratomierten Tieren in Äthernarkose. Eine Stunde nach der Injektion wurde dann unter tiefster, in den Tod übergehender Sauerstoffchloroform-Narkose die Bauchhöhle geöffnet und es ergab nun eine Besichtigung der freigelegten Schleimhaut bei der 0,3 proz. Lösung noch die Erscheinungen deutlicher Ätzung; bei der 0,2 proz. Lösung fehlte der Glanz der Schleimhaut und bei der von 0,1 proz. war der normale Glanz der Schleimhaut zwar noch vorhanden, aber es fehlte die normale Transparenz derselben, sie hatte das mehr opake Aussehen angenommen, wie es an der abgestorbenen Schleimhaut nach einiger Zeit auftritt. Dieser letztere Unterschied trat besonders deutlich nach Lösen der die einzelnen Abschnitte trennenden Ligaturen hervor, wo dann die Beschaffenheit der normalen Schleimhaut unmittelbar mit der daneben befindlichen mit der Säurelösung in Berührung gewesenen verglichen werden konnte. Bei weiterer Verdünnung waren sichere Unterschiede nicht mehr zu konstatieren.

Es wurden nun Lösungen freier schwefliger Säure verschiedener Konzentration, welche, um eine Neutralisation durch herabgeschluckten alkalischen Speichel im Magen zu verhüten, gleichzeitig 0,2 proz. HCl enthielten, verschiedenen Katzen per os mit der Sonde in den Magen gebracht und dieselben dann in freiem Zustande beobachtet. Hierbei zeigte sich in Übereinstimmung mit den obigen Versuchen, daß schon 30 mg und selbst 10 mg freier schwefliger Säure in 0,2 proz. Lösung genügten, um die ersten Erscheinungen der Reizung, bestehend in Zittern, Schmerzen im Leibe, welche sich durch die Stellung der Tiere andeuteten, sowie Durchfälle zu erzeugen. Diese Symptome traten aber auch noch auf bei fortschreitender Verdünnung, wenn in 0,04 proz. Lösung 60 oder auch nur 40 mg mit 0,2 Proz. HCl beigebracht wurden, während bei Zufuhr der gleichen Mengen 0,2 und 0,3 Proz. HCl allein durchaus nichts Abnormes an den Tieren zu beobachten war. Diese Tierversuche lassen nun bereits erkennen, daß schon in recht kleinen Dosen und bei erheblicher Verdünnung die freie schweflige Säure ihre lokalen Reizwirkungen auf die Schleimhäute des Magens und event. auch des Darms geltend zu machen vermag.[1]) Indessen entziehen sich selbstverständlich beim Tierversuche alle jene Wirkungen, welche nur zu subjektiven Empfindungen führen, einer einigermaßen gesicherten objektiven Beobachtung, denn wenn man auch aus den Bewegungen und Gebärden des Tieres unter Umständen auf bestehende Schmerzen

1) Bei letzterem handelt es sich vielleicht auch um die Wirkungen von nachträglich entstehenden Schwefelalkalien.

und allgemeine Unlustgefühle mit einiger Wahrscheinlichkeit schließen kann, so ist man doch hier weitgehendsten Täuschungen sehr leicht ausgesetzt. Da zudem immer nur mit größter Zurückhaltung die an Tieren gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen werden dürfen, so haben wir an diese orientierenden Tierversuche eine größere Reihe von Versuchen an normalen, gesunden Menschen angeschlossen, an der sich außer dem Personal des Instituts verschiedene Studierende und auch eine Dame beteiligten. Die Versuchspersonen erhielten einfache wässerige Lösungen schwefliger Säure von genau bestimmtem Gehalt, denen gleichzeitig Salzsäure zu 0,2 bis 0,3 Proz. zugesetzt war, um auch hier zu verhindern, daß durch die sehr leicht beim Trinken der schwefligen Säure-Lösung infolge des in der Mundhöhle gesetzten Reizes auftretende vermehrte Speichelsekretion eine Neutralisation und damit Überführung der freien schwefligen Säure in ionale im Magen Platz greife. Gleichzeitig bot aber dieser Salzsäuregehalt der Lösungen den Vorteil, daß, da der weitere Zusatz der schwefligen Säure den Geschmack der Lösungen nicht merklich ändert, durch gelegentliche Verabfolgung bloßer Salzsäurelösung ohne schweflige Säure festgestellt werden konnte, ob nicht etwa Selbstsuggestion vorlag. Es ergab sich aber, daß niemals bei Aufnahme der reinen Salzsäurelösung irgendwelche abnorme Empfindungen von irgend einer Versuchsperson angegeben wurden. Es beweist dies zugleich, daß die HCl in dieser Konzentration ohne jeden Einfluß ist, wie es ja auch nicht anders zu erwarten war, bei dem gleichen Gehalt des normalen Magensaftes an solcher. Es wußten die Versuchspersonen, abgesehen von dem Personal des Instituts, dabei weder, welche Substanzen sie aufnahmen, noch welche Wirkungen von denselben zu erwarten seien. Wenn unter diesen Umständen, da wo Empfindungen wahrgenommen wurden, diese stets den auch sonst nach schwefliger Säure beobachteten Symptomen entsprachen und ausschließlich auf diese sich beschränkten, so darf wohl der Einwand, daß es sich um Suggestivwirkungen mitgehandelt haben könne, als mit einiger Sicherheit ausgeschlossen betrachtet werden. Aus den angestellten 34 Versuchen ergab sich nun, daß in 0,05 proz. Lösung nach 50 und selbst 25 mg freier schwefliger Säure in den meisten Fällen unangenehme Gefühle im Magen, wie Wärme, Druck und wirkliches Schmerzgefühl, ferner Aufstoßen, sowie Durchfälle auftraten und daß in 0,04 proz. Lösung 20 und auch noch 10 mg bei einzelnen Personen Kopfschmerzen, Aufstoßen, Übelkeit und Durchfall zu bedingen vermochten, während bei noch kleineren Gaben und in noch größerer Verdünnung zwar gelegent-

lich einmal Gefühle der genannten Art von uns wahrgenommen wurden, die wir aber als nicht unbedingt sichere Folge der aufgenommenen schwefligen Säure zunächst außer Betracht zu lassen geneigt waren.

Die Gabe von 10 mg in 0,04 proz. Lösung darf aber jedenfalls als eine noch wiederholt und bei verschiedenen Personen subjektiv wahrnehmbare Störung des Befindens sicher bedingende angesehen werden.

Es ist nun aber klar, daß diese Grenze der subjektiv noch wahrnehmbaren, akut auftretenden Störung im Befinden noch keineswegs die Grenze der überhaupt möglichen Beeinträchtigung zu sein braucht, welche selbstverständlich für die hygienische Seite der Frage ausschlaggebend sein muß. Ist es doch sehr wohl möglich, daß durch noch geringere Mengen und bei noch größerer Verdünnung eine Schädigung des so wichtigen schützenden Schleimhautepithels des Magendarmkanals bedingt werden kann, ohne dass dabei die Empfindungen und Reflexe vermittelnden Nervenendapparate in irgend einer Weise erregt zu werden brauchen, mithin ohne, daß irgendwelche, auch subjektiv wahrnehmbare Empfindungen entstehen.

Um wenigstens einen Anhaltepunkt dafür zu gewinnen, bis zu welcher Verdünnung eine solche Schädigung einzelner Zellen noch eintreten könne, suchten wir deshalb festzustellen, bei welcher Konzentration Lösungen schwefliger Säure in physiologischer Kochsalzlösung noch die Bewegungen des Flimmerepithels der Mundschleimhaut des Frosches aufzuheben imstande sind. Wir zogen zu diesen Versuchen aber auch einerseits noch die Salzsäure, andererseits das Natriumsulfit hinzu. Es ergab sich, daß die Flimmerbewegungen verschwanden. Bei Salzsäure zu 0,065 Proz. nach 6 Minuten; zu 0,036 Proz. nach 20 Minuten; zu 0,012 Proz. bestanden sie noch 2 Stunden noch lebhaft. Bei freier SO_2 zu 0,065 Proz. verschwanden sie sofort; zu 0,036 Proz. nach 1 Minute; zu 0,012 Proz. nach 20 Minuten; zu 0,006 Proz. nach 48 Minuten. Bei Natriumsulfitlösung mit einem Gehalt an SO_2 zu 0,4 Proz. erst nach 48 Minuten; zu 0,24 Proz. erst nach 1 Stunde. Dementsprechend würde sich die Wirksamkeit der drei Substanzen die der ionalen schwefligen Säure, Natriumsulfit gleich 1 gesetzt, verhalten. Natriumsulfit d. h. Sulfitionen = 1 zu Salzsäure = 22 zu freier schwefliger Säure = 66. Da bei allen diesen Versuchen die benutzten Lösungen stets unmittelbar vor der Verwendung gut mit Sauerstoff geschüttelt wurden, so werden aber die gefundenen Werte, zumal für die freie schweflige Säure wohl noch als etwas zu hoch anzusehen und die absolute Wirksam-

eit eine noch etwas grössere sein, da doch wohl, wenn auch nur in geringer Teil der schwefligen Säure durch den Sauerstoff oxydiert 'orden sein dürfte. Zudem erfuhren alle Lösungen an der Oberäche der feuchten aus 0,6 proz. Kochsalzlösung entnommenen chleimhautstücke eine geringe Verdünnung. Jedenfalls beweisen ɔer diese Versuche, daß der freien schwefligen Säure bei Einirkung auf isolierte Zellen noch in einer Verdünnung schädigende 'irkungen zukommen können, die erheblich unter der von uns ırch die subjektive Empfindung nachweisbaren Grenze liegt und ıß sie in dieser Hinsicht die ionale schweflige Säure, wie sie der Natriumsulfitlösung in Frage kommt, an Wirksamkeit ganz ıßerordentlich übertrifft. Mag nun gleich das Epithel der Magenhleimhaut im allgemeinen gegen Säurewirkungen vielleicht weniger ıpfindlich sein, als das von uns untersuchte Flimmerepithel, so ist ·ch wohl anzunehmen, daß Schädigungen auch durch Lösungen, əlche einen Gehalt an freier schwefliger Säure unter 0,04 Proz. ·sitzen, noch mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden ›nnen, auch wenn dabei eine subjektive Wahrnehmung dieser ›hädigung des Epithels nicht zustande kommt. Eine Schädigung lcher Art darf aber vom allgemeinen Standpunkte der Nahrungsittelhygiene nicht unbeachtet gelassen werden, da sie, wenn auch cht unmittelbare, so doch mittelbare Gefahren für die Gesundheit sich schließt.

Wird doch durch eine auch nur geringe Schädigung des Magenırmepithels, das bei normalem Zustand einen sicheren Schutz ›gen das Eindringen von so manchen Giften und vor allem von akterien in den Organismus vom Darmlumen aus gewährt, daslbe gegen derartige Schädlichkeiten weniger widerstandsfähig, daß eine an und für sich nur geringe Beeinträchtigung dieser hützenden Zelldecke hierdurch die Bedeutung einer Verminderung ›r Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus gegen die ihm vom erdauungskanal aus drohenden Gefahren gewinnt.

Diese indirekte Gefahr der Schädigung verlangt aber gerade, eil sie so sehr leicht übersehen und in ihren schweren Folgen ıterschätzt wird, um so größere Aufmerksamkeit. Sie liegt aber veifelsohne bei allen leicht dissoziirenden Verbindungen der :hwefligen Säure vor, eben auf Grund der Möglichkeit, daß aus esen überall da, wo im Körper saure Reaktion sich findet, d. h. o stärkere Säuren auftreten können, diese auch zur Bildung freier hwefliger Säure zu führen und damit die heftigen lokalen Reizirkungen derselben zur Entfaltung zu bringen vermögen.

Daß ein solches Freiwerden von schwefliger Säure aus den Verbindungen vor allem in dem ja normaler Weise eine saure Reaktion besitzenden Mageninhalte sehr wohl zustande kommt, davon kann man sich schon durch den Geruch überzeugen, welchen nach vorherigem Einbringen von Natriumsulfitlösungen bei der Sektion der geöffnete Magen nicht selten zeigt.

Über den Umfang, in welchem ein Freiwerden schwefliger Säure aus ihren Verbindungen bei Körpertemperatur und bei Gegenwart solcher verdünnter Säuren, wie sie im Magen als HCl sich findet, in den gährenden Darminhalt als Milch und Essigsäure, sowie eventuell in den Geweben als Kohlensäure auftreten kann, Platz zu greifen vermag, fehlt es allerdings z. Z., wie es scheint, noch an den nötigen zahlenmäßig gesicherten Grundlagen.

Meyer[1]) hat zwar durch seine Versuche gezeigt, daß schon in verschiedenen sauren Getränken, aus zugesetztem Natriumsulfit, schweflige Säure in beträchtlichem Umfange freigemacht wird. Er konnte bei Zusatz wässriger Mengen, d. h. 1 g schwefligsaures Natron, enthaltend 0,2157 g schwefliger Säure, zu 200 ccm der betreffenden Flüssigkeit bei Weißbier, Rot- und Weißwein, sowie Zitronenlimonade 80 bis 100% der in denselben enthaltenen schwefligen Säure als freie Säure nachweisen. Es dürfte sich hieraus zunächst zwar klar ergeben, welchen bedeutsamen Einfluß es für die Gesundheit haben kann, ob zufällig mit einer schweflige Säureverbindungen enthaltenden Speise gleichzeitig andere stark sauer reagierende Nahrung aufgenommen werden, welche sofort das Wirksamwerden freier schwefliger Säure begünstigen. Für uns mußte es aber von noch größerem Interesse sein, darüber näheres zu erfahren, in wieweit die im Magen normalerweise vorkommende 0,2 bis 0,3% HCl und die durch Gährung eventuell im Darm entstehende Milchsäure, sowie die COO ein solches Freiwerden schwefliger Säure aus ihren verschiedenen Verbindungen zu bedingen vermag. Wir stellten deshalb nach dieser Richtung weitere Versuche an, bei welchen im Wasserstoffstrom, bei vermindertem Druck und Körpertemperatur von 38° C aus Lösungen von Natriumsulfit unter allmählichem Zusatz der betreffenden Säuren die freiwerdende schweflige Säure abdestilliert und nach Haas[2]) bestimmt wurde. Diese Versuche ergaben, daß 0,3 Proz. HCl, 0,75 Proz. Milchsäure, sowie ein durchgeleiteter COO-Strom innerhalb 1 bis 2 Stunden aus 50 bis 100 ccm

1) Hygienische Rundschau. 1901. p. 890.
2) " " 1901. p. 877.
3) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft XV. 1882. p. 154.

einer Lösung, welche 20 bis 60 mg SO_2 als Natriumsulfit enthielt, von diesen 92 bis 99 Proz. als freie Säure in die Vorlage überzuführen erlaubt.

Es war klar, daß, wenn die Entbindung freier schwefliger Säure aus den leicht dissoziirenden Salzen unter obigen Bedingungen so umfangreich erfolgte, unter den gleichen Bedingungen auch leicht dissoziirbare organische Verbindungen, wie die glykoseschweflige Säure, freie Säure in gleichem Umfange abspalten würden, dahingegen bei den schwer dissoziirbaren Verbindungen, wie z. B. bei der aldehydschwefligen Säure, entsprechend ihrer geringeren Dissoziirbarkeit auch die Menge der abdestillierbaren freien schwefligen Säure herabgesetzt sein müßte. Die Ergebnisse der von uns daraufhin mit den uns vom kaiserlichen Gesundheitsamt gütigst zur Verfügung gestellten reinen Präparaten angestellten Versuche entsprachen denn auch durchaus den gedachten Erwartungen.

Während aus einer Lösung von glykoseschwefliger Säure, welche in 50 ccm 33 mg SO_2 enthielt, durch allmählichen Zusatz von 100 ccm 0,3 Proz. HCl bei der oben beschriebenen Versuchsanordnung 69 bis 99 Proz. als freie schweflige Säure innerhalb 1 1/2 bis 2 Stunden überdestillierten, fanden sich bei der Destillation von 50 ccm, welche 72 mg SO_2 als aldehydschweflige Säure enthielten, unter Zusatz der gleichen Menge 0,3 Proz. HCl nach 2 1/2 Stunde nur 14,8 Proz. freie schweflige Säure in der Vorlage.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen also, daß auch hinsichtlich des Freiwerdens schwefliger Säure durch Einwirkung anderer Säuren im Körper die anorganischen Salze und die glykoseschweflige Säure, sowie überhaupt wohl alle leicht dissoziirbaren Verbindungen der schwefligen Säure nahezu die gleichen Verhältnisse bieten, während allerdings bei den wirklich schwer dissoziirenden Verbindungen, wie bei der aldehydschwefligen Säure, auch die Abspaltung freier Säure durch andere Säuren in ganz erheblich geringerem Umfang nur erfolgt, und daß diese dementsprechend tatsächlich auch in dieser Beziehung, mit Rücksicht auf das Wirksamwerden freier schwefliger Säure, anders zu beurteilen sind als jene. Kann nun aus allen Verbindungen der schwefligen Säure unter Einwirkung anderer stärkerer Säuren im Körper freie schweflige Säure abgespalten werden, so müssen sie auch je nach dem Umfang, in dem jeweils diese Abspaltung stattfindet, zu den durch die freie schweflige Säure bedingten Reizwirkungen führen können; freilich werden diese Wirkungen, wie schon erwähnt, stets primär einen lokalen, auf das Gebiet der sauren Reaktion beschränkten

Charakter tragen und werden verschwinden, sobald neutrale oder alkalische Reaktion Platz greift, womit dann an die Stelle der heftig wirksamen freien Säure die eine lokale Wirkung auf die Gewebe kaum noch entfaltenden Sulfitionen treten, wie es in dem alkalischen Blut und der Lymphe stets der Fall sein wird, aber auch im Magen der Fall sein kann, sobald die in ihm eingeführte Säure und die in ihm normalerweise vorhandene Salzsäure, sei es durch große Mengen alkalischen Speichels oder zugeführte alkalische Nahrung neutralisiert wird. Im letzteren Falle wird selbstverständlich dann auch ein Freiwerden schwefliger Säure aus etwa eingeführten Verbindungen und ein Hervortreten ihrer lokalen Reizwirkung nicht erfolgen können.

Nun weisen alle Symptome, welche nach der Aufnahme stärker geschwefelter Nahrungsmittel bisher beobachtet worden sind, darauf hin, daß es sich bei denselben zunächst nicht um lokale Wirkungen der Sulfitionen oder deren Allgemeinwirkungen nach der Resorption handelt, welche letztere ja, wie wir sahen, überhaupt erst, wenn sehr große Mengen derselben im Blut zirkulieren, nachweisbar in Form von Lähmungserscheinungen hervortreten; vielmehr entsprechen diese Symptome alle durchaus denjenigen, welche wir als bedingt durch die lokale Einwirkung freier schwefliger Säure auf die Schleimhaut des Magendarmkanals kennen lernten. Da nun, wie gezeigt, die Gelegenheit zur Bildung freier schwefliger Säure aus den verschiedenen Verbindungen sicher im Magen, gelegentlich wohl auch bei saurer Gährung in Darm, ja eventuell sogar vielleicht noch in anderen Geweben, wenn unter besonderen Umständen in ihnen stärker saure Reaktion Platz greift, sich findet, so liegt kein Grund vor, nicht anzunehmen, daß wenigstens alle nach Aufnahme von schwefligen Säureverbindungen auftretenden und vom Magen und Darm ausgehenden Erscheinungen ihren Grund lediglich in dem Wirksamwerden frei gewordener schwefliger Säure haben. Wobei im Darm freilich auch noch die Möglichkeit eines Wirksamwerdens sich bildender Schwefelalkalien in Frage kommen könnte, welche aber dann gleichfalls zu Reizung der Schleimhaut mit ihren Folgen führen würde. Wenn solche Reizerscheinungen häufig, trotz Aufnahme größerer Mengen schwefligsaurer Salze vermißt wurden, so dürfte dieses wohl dadurch zu erklären sein, daß es eben aus irgend welchen Gründen in diesen Fällen an den erforderlichen Mengen freier HCl-Säure im Magen fehlte, sei es weil dieselbe durch hinabgeschluckten Speichel bei gesteigerter Sekretion oder durch alkalische Nahrung abgestumpft war oder auch weil sie in zu geringen

Mengen abgesondert wurde, um in entsprechendem Umfange schweflige Säure frei zu machen.

Treten wir nun unter Zugrundelegung der dargetanen Verhältnisse an die Frage nach der Beurteilung der Gesundheitsschädlichkeit schweflige Säure haltender Nahrungsmittel heran und fassen dabei zunächst einmal nur die lokale Wirkung der freien schwefligen Säure mit den durch sie bedingten Nachteilen ins Auge, so dürfte auf Grund der nachgewiesenen Tatsachen es doch wohl kaum möglich erscheinen, in geschwefelten Nahrungsmitteln, wie z. B. in Aprikosen, einen Gehalt an organisch gebundener schwefliger Säure von 120 mg auf 100 g Ware für die Gesundheit als unbedenklich aufzufassen, wie es in einem Erlaß des preußischen Kultus- und Handelsministeriums vom 1. Januar 1904 geschieht.

Wir haben in Hinblick speziell auf diesen Erlaß in der oben angegebenen Weise auch Destillationsversuche direkt mit geschwefelten Aprikosen angestellt, um über die Verhältnisse bei solchen einen unmittelbaren Einblick zu gewinnen und es ergab sich, daß „aus 50 g zerkleinerten Aprikosen, welche in 100 g nur 86 mg SO_2 enthielten, durch Destillation in 2 Stunden 29,8 Proz., aus 50 g zerkleinerten Aprikosen, welche in 100 g 69,6 mg SO_2 enthielten, durch Destillation in 3 Stunden 31,9 Proz. der vorhandenen schwefligen Säure, als freie Säure gewonnen werden konnten“, mithin also $^1/_3$ der vorhandenen schwefligen Säure in einer Bindung vorliegt, welche im Magen ein Wirksamwerden zuläßt.

Nun darf aber wohl angenommen werden, daß die Bedingungen, welche für das Frei- und Wirksamwerden der Säure an der Magenschleimhaut unter den natürlichen Verhältnissen in Frage kommen, jedenfalls günstigere sind als wir sie künstlich zur Abtrennung der Säure bei der Destillation herzustellen in der Lage waren, da ja in ersterem Falle die zersetzende Salzsäure gerade auf die der Schleimhaut anliegende Schicht des Mageninhaltes am stärksten einwirkt und hier die freigewordene schweflige Säure sofort auf das Epithel seine Wirkung zu entfalten vermag, und da ferner durch die Bewegung des Magens die Gelegenheit zur Zuführung stets neuen zersetzbaren Materials gegeben ist. Nehmen wir aber auch nur an, es träte ein Freiwerden von 30 Proz. der in den Aprikosen vorhandenen zunächst gebundenen schwefligen Säure ein, so würde bei einem Gehalt derselben an gebundener SO_2 von 0,120 Proz. auf die Schleimhaut doch eine Lösung von 0,036 Proz. freier SO_2 und zwar in einer Gesamtmenge von 36 mg bei Aufnahme von 100 g Früchten zur Wirkung gelangen können. Diese Mengen würden aber nach

unseren obigen Versuchen sehr wohl geeignet erscheinen, sogar subjektiv wahrnehmbare Symptone hervorzurufen.

Wo sonst man auf zahlenmäßiger Grundlage Sicherheitsvorschriften erläßt, ist es doch üblich, nicht den die Möglichkeit der Schädigung noch sicher in sich schließenden Grenzwert, sondern in der Regel einen um 100 Proz. entfernteren Wert anzusetzen, als derjenige ist, welcher nachweisbar eben unbedenklich erscheint. Wollte in unserem Falle als höchstes zulässiges Maß man ein dessenungeachtet selbst die subjektiv noch wirksame Konzentration und die absolute Menge freier schwefliger Säure zugrunde legen, so würde als Grenzwert sich ein solches von 5 mg in einer Konzentration von 0,02 Proz. ergeben. Selbst ein solcher Wert kann aber als ein der Anforderung, jede Gesundheitsstörung auszuschließen, nicht genügender angesehen werden, denn in der Tat zeigten unsere Selbstversuche, daß auch solche Gaben gelegentlich sogar noch subjektive Störungen des Befindens, wie Druckgefühl im Magen und Leibschmerzen zu bedingen vermögen, von den subjektiv nicht wahrnehmbaren Schädigungen des Epithels ganz zu schweigen. Man wird aber überhaupt, wenn man einen Grenzwert in dieser Weise aufzustellen versucht, das erstrebte Ziel einer Schädigung sicher ausschließenden Grenze kaum erreichen, da bei gleichzeitiger, zufälliger Aufnahme verschiedener Nahrungsmittel, welche alle nur die festgesetzte Konzentration zu enthalten brauchen, die absolute eingeführte schweflige Säure-Menge infolge der aufgenommenen Gesamtmenge solcher Nahrung die Grenze der Unwirksamkeit sehr leicht wird überschreiten können und hierdurch eine Schädigung, eventuell sogar sehr akuter Art zu entstehen vermag, wie dies ja tatsächlich in den Versuchen von Bernatzik und Braun sich in klarster Weise zeigt, in denen trotz der Konzentration von nur 0,016 Proz. doch die im Lauf des Tages aufgenommenen 80 mg von den wenigsten Frauen auch nur kurze Zeit vertragen wurden. Man sieht hieraus, wie schwierig es ist, in unserem Falle einen allgemein geltenden, Gesundheitsschädigungen sicher ausschließenden Grenzwert aufzustellen, und daß jedenfalls die Gefahr, denselben zu hoch anzusetzen, eine sehr große ist. Es dürfte sich deshalb entschieden empfehlen, jeden direkten Zusatz von schwefliger Säure oder ihrer Salze zu Nahrungs- und Genußmitteln zum Zwecke der Konservierung oder Schönung prinzipiell zu untersagen und den Gebrauch der schwefligen Säure lediglich auf ein mäßiges Schwefeln der für die Aufnahme von Nahrungsmitteln bestimmten Behälter, Weinfässer, Einmachegläser usw. zu beschränken. Die durch dieses Verfahren in die Nahrung gelangen-

den Mengen schwefliger Säure, wenn die Schwefelung nur einmal vor dem Einbringen des Nährmaterials in den Behälter ausgeführt wird, sind dann so kleine, daß, wie ja auch die Erfahrung lehrt, der Genuß solcher konservierter Nahrungsmittel niemals Schädigungen der Gesundheit bedingt. Wie wir uns durch Versuche überzeugten, finden sich bei dem üblichen Ausschwefeln eines Einmacheglases von 1 Liter Inhalt, wenn man es sogleich mit Wasser füllt, dann schließt und umschüttelt, also die günstigsten Lösungsbedingungen in Wasser zu Grunde legt, in der Wassermenge etwa 50 bis 60 mg SO_2. Es wurden in drei Versuchen nämlich gefunden 51 mg, 54 mg und 60 mg, mithin lag die Konzentration im Mittel bei 0,0055 Proz. und wie wir sahen, ist dies die Grenze, bei welcher an dem Flimmerepithel noch gerade eben, d. h. in 48 Minuten, die Flimmerbewegungen verschwanden. Für eine beschränkte Zahl von Nahrungsmitteln, wie die feineren, in Gläsern und Büchsen konservierten Früchte und Gemüse, von denen meist nur kleine, in Summa 100 bis 200 g nicht überschreitende Mengen pro Tag zur Aufnahme gelangen, würde also dieser Grenzwert wohl als den hygienischen Anforderungen genügend anzusehen sein, nicht aber für Nahrungsmittel, die in größeren Mengen, wie Fleisch, Milch, Bier, u. dergl. täglich aufgenommen zu werden pflegen. Entsprechend dem über die aldehydschweflige Säure mit ihrer geringen Dissoziationsfähigkeit zur Zeit Bekannten wird der Gehalt des Weins an solcher dahingegen wohl in entsprechend milderer Weise beurteilt werden dürfen.

Wir haben bei dieser unserer ganzen Betrachtung bisher lediglich die Aufmerksamkeit auf die, wie uns scheint, zunächst vor allem wichtige freie schweflige Säure gerichtet. Nun hat aber bekanntlich Kionka [1]) darauf hingewiesen, daß sich bei längerer Zufuhr auch kleiner, direkte Schädigungen an den Versuchstieren noch nicht hervorrufender Mengen Natriumsulfit bei der Sektion der getöteten Tiere ältere und neuere kleine Blutungen in den verschiedenen Organen, Lungen, Herz, Nieren, Muskeln, Magen, Darmkanal usw. finden und er nimmt an, daß diese durch eine Blutgiftwirkung der ionalen schwefligen Säure bedingt seien. Bei unseren Versuchen sind wir solchen Blutungen allerdings auch gelegentlich, aber keineswegs konstant und in einer mit der beigebrachten Menge in irgend einer Weise in Beziehung stehenden Ausdehnung begegnet, so daß ich zunächst geneigt war, mich der Auffassung anzuschließen, daß es sich hier lediglich um zufällige, unabhängig von der beigebrachten

1) Zeitschrift f. Hygiene. B. XXII. 1896. p. 351 ff.

schwefligen Säure, z. B. durch die vor dem Tode oder bei der Tötung auftretenden Krämpfe entstandene kleine Gefäßzerreißungen handle. Später aber erschien es mir doch nicht ausgeschlossen, daß dieselben mit der Wirkung der beigebrachten schwefligen Säure in Beziehung stehen könnten und zwar mit einem unter besonderen Bedingungen temporären Auftreten freier schwefliger Säure in den betroffenen Geweben. In der Tat wäre es ja nicht ausgeschlossen, daß unter besonderen Umständen in den Muskeln, der Niere und Lunge usw., einmal vorübergehend lokal Bedingungen entstehen könnten, welche aus den gerade gegenwärtigen leicht dissoziirbaren schweflig Säureverbindungen freie schweflige Säure für kurze Zeit zur Abspaltung und zur Wirkung gelangen ließen, ähnlich wie es z. B. Binz[1]) beim akuten Gelenkrheumatismus für die Salizylsäure annimmt, die in den entzündeten Gelenken unter dem hier herrschenden höheren CO_2 Druck, lokal aus dem sonst im Körper zirkulierenden Salze in Freiheit gesetzt, ihre heilsame Wirkung gerade an diesen Teilen zu entfalten Gelegenheit findet.

Versuche, welche ich mit Herrn Dr. Walbaum zusammen anstellte, um eventuell experimentelle Grundlagen für eine solche Deutung jener Blutungen zu gewinnen, ergaben einstweilen keine unzweideutigen Resultate, indessen war die Zahl derselben wohl eine zu beschränkte und mögen auch die Bedingungen des Versuches nicht immer in einer den erstrebten Effekt tatsächlich entsprechend begünstigenden Weise gewählt gewesen sein, was in der Tat in gesicherter Weise zu erreichen auch gewisse Schwierigkeiten bietet. Es fielen indessen unsere Versuche doch auch keineswegs derart negativ aus, daß eine Wirkung in dem gedachten Sinne auf Grund derselben von der Hand zu weisen Veranlassung vorliegt. Es dürfte deshalb wohl angezeigt sein, von neuem Untersuchungen in dieser Richtung zu unternehmen.

Über diese unsere Versuche wird Herr Dr. Walbaum in seiner Arbeit gleichfalls berichten.

1) Vorlesungen über Pharmakologie. 1891. p. 584.

XXIV.

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber die Methoden der Quecksilberbestimmung im Urin.

Von
Dr. Emil Bürgi,
ehemaligem Assistenten des Instituts.

Das Quecksilber ist schon lange und von zahlreichen Forschern bei seiner Anwendung als Heilmittel wie auch bei Vergiftungen im Urin nachgewiesen und bestimmt worden. Den Gesamtverlauf seiner Ausscheidung durch die Nieren während der verschiedenen Kuren dagegen kennen wir bis dahin nur sehr unvollständig. Zu solchen eingehenden Untersuchungen waren die bisherigen Methoden des quantitativen Quecksilbernachweises im Harn zu schwierig, namentlich aber zu zeitraubend. Als ich mich daher vor fünf Jahren, einer Anregung von Prof. Heffter folgend, entschloß, festzustellen, wieviel Quecksilber bei einer jeden der üblichen Applikationsformen während der ganzen Behandlungsdauer täglich durch die Nieren geht, war es für mich vor allem wichtig, ein Verfahren zu finden, das nicht nur exakte, sondern auch rasch auszuführende Quecksilberbestimmungen im Urin möglich machte. In erster Linie wollte ich die schon bekannten Methoden einer genauen Durchprüfung unterziehen. Die meisten erwiesen sich jedoch nach kurzer Überlegung als so ungeeignet für meinen Zweck, daß Vorversuche mit ihnen überflüssig schienen; viele wiederum unterschieden sich nur in ganz unwesentlichen Punkten von andern schon untersuchten und wurden deshalb nicht nachgeprüft. In der nachfolgenden Besprechung werde ich aber doch alle bekannten Verfahren kurz erwähnen.

Bei einer Beurteilung dieser Methoden ist nicht zu vergessen, daß der tägliche Quecksilbergehalt des Urines selbst bei den wirksamsten Kuren relativ geringfügig ist, er beträgt in maximo 1 Zentigramm, gewöhnlich aber Zehntelmiligramme.

Im allgemeinen kann man sagen, daß fast ein jedes der vielen guten, zum qualitativen Nachweis des Quecksilbers dienenden Ver-

fahren sich auch zur quantitativen Bestimmung verwenden läßt. Ich scheide daher in der nachfolgenden Besprechung die sogenannten qualitativen Methoden nicht scharf von den quantitativen. V. Lehmann und J. Böhm haben bereits kritische Zusammenstellungen der zu ihrer Zeit bekannten Verfahren der Quecksilberbestimmungen im Urin veröffentlicht, es ist aber seitdem noch so viel auf diesem Gebiete geleistet worden, daß eine neue Übersicht notwendig geworden ist.

Die vielen Methoden lassen sich leicht in einzelne Gruppen einteilen. Ich beginne

1. mit den titrimetrischen Messungen des Quecksilbers.

Sie werden im allgemeinen alle nach dem gleichen Prinzip ausgeführt. Das Quecksilber wird durch Kalilauge von bekannter Stärke in Quecksilberoxyd verwandelt und die bei dieser Reaktion nicht verbrauchte Lauge zurücktitriert, wobei Phenolphthalein als Indikator benutzt wird. Dieses Verfahren gibt nur annähernd richtige Werte und wurde daher niemals ernstlich angewendet. (Lehmann, Utz usw.)

2. Die Bestimmung des Quecksilbers durch trockene Destillation.

Buchner hat sie als erster und zwar zum Nachweis von Quecksilber im Blute benutzt. Dann war es namentlich Mayer, der dieses Verfahren für die Bestimmung im Urin verwendete.

Er destillierte ihn nach Zusatz von Kalk und Kalilauge und fing das Quecksilber in mit Silbernitrat getränkter Glaswolle auf. Nach einem anderen Verfahren [für tierische Substanzen im allgemeinen geeignet, siehe u. a. Hassenstein] wird der Urin zuerst zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Calciumhydroxyd versetzt und verbrannt. Die Destillationsprodukte werden ebenfalls durch mit Silbernitrat getränkte Glaswolle geleitet. Lehmann, der in seiner kritischen Übersicht die Methode Mayers die beste der vorhandenen nennt, vereinfachte sie in rein technischer Hinsicht. Die angegebenen Belegzahlen sind sehr günstige, was den Nachweis von Quecksilber in tierischen Substanzen (0,2—0,9 Proz. Verluste), viel ungünstigere, was die Bestimmung im Urine betrifft (2,3 bis 10 Proz. Verluste). Beim Eindampfen kann trotz aller Vorsicht viel verloren gehen. Zu alledem ist das Verfahren für quantitative Bestimmungen sehr zeitraubend.

3. Fällung des Quecksilbers als Sulfit.

Diese Methode hat für die Urinuntersuchungen recht schlechte Resultate geliefert (ca. 10 Proz. Verluste, Schneider, O. Schmidt, Riederer.) Sie verdient nur dann einiges Zutrauen, wenn vor dem Einleiten von H_2S in den Urin die organische Substanz mit chlorsaurem Kali und Salzsäure oder auf eine andere Weise, z. B. durch Königswasser, zerstört, der Niederschlag nochmals aufgelöst, wiederum durch H_2S gefällt und nachher erst gewogen wird.

Unter allen Umständen bleibt das Verfahren, wenn es genau sein soll, ein zeitraubendes und ich habe es daher nicht nachgeprüft. (Über Kombinationen dieser Methode mit andern vide später.)

4. Amalgamierungsmethoden.

Wir binden das Quecksilber nach Versetzen des Urins mit Salzsäure, eventuell nach Zerstören der organischen Substanz durch Salzsäure und chlorsaures Kali an ein anderes Metall, das wir in möglichst fein verteiltem Zustande in die Flüssigkeit bringen. Diese Methode ist in vielerlei Variationen am meisten zum qualitativen und quantitativen Nachweis des Quecksilbers im Urin benutzt worden. Die Wahl des hierzu verwendeten Metalles fiel sehr verschieden aus.

Ludwig gebrauchte Zinkstaub, Fürbringer Messingwolle oder eine mit Zink galvanisch überzogene Kupferlamette, Wolff und Nega Kupferblech, Teuber und Paschkis unechtes Blattgold, Winternitz Kupferdrahtnetz, Jolles gekörntes Gold usw. usw.

Schneider scheint die Quecksilberbestimmung im Urin nach Typus 4 zuerst vorgenommen zu haben, er bediente sich gleichzeitig des elektrischen Stromes. Das Quecksilber wurde an der Goldelektrode ausgeschieden, von da weggenommen und (zum qualitativen Nachweis) in das Jodid übergeführt. In der neueren Zeit hat namentlich Meyer die Elektrolyse zu solchen Untersuchungen wieder verwendet. Aber abgesehen davon, daß ein elektrischer Strom von genügender Stärke nicht in jedem Laboratorium zu haben ist, kann es jetzt wohl als sicher gelten, daß seine Anwendung für die Quecksilberbestimmung im Urin gegenüber der gewöhnlichen Amalgamierung keine besonderen Vorteile bietet, ja daß das Quecksilber durch den galvanischen Strom weniger leicht quantitativ ausgeschieden wird. Die Elektrolyse kompliziert also das Verfahren nur.

Eine wichtige Frage ist die, ob es nötig ist, vor der Amalgamierung des Quecksilbers die organische Substanz des Harnes mit

Salzsäure und chlorsaurem Kali zu zerstören, d. h. ob die Gegenwart von organischen Bestandteilen die vollständige Ausscheidung des zu bestimmenden Metalls verhindert:

Wolff und Nega, sowie Welander, ebenso Schumacher und Jung haben darauf aufmerksam gemacht, daß das Quecksilber im angesäuerten Urin durch Kupfer nicht völlig aus seinen Verbindungen gelöst werde; im gleichen Sinn haben Lehmann und andere die Anwendung des Zinkstaubes durch Ludwig ohne vorhergehende Zerstörung der organischen Substanz getadelt. Gegen diese Behauptungen, die sich zum Teil auf Versuche stützen, stehen die vielen Erfahrungen, die Ludwig und seine Schüler, sowie Winternitz und zuletzt Farup gemacht haben und die übereinstimmend ergaben, daß ein nennenswerter Verlust bei der direkten Reduktion des Quecksilbers aus dem angesäuerten Urin durch Zusatz eines Metalles ohne vorhergehende Behandlung mit Chlor nicht stattfindet, wenn nur die Ausführung der Methode sorgfältig genug vorgenommen, d. h. dafür gesorgt wird, daß das amalgamierende Metall mit allen Teilen des Harnes in Berührung kommt. Ludwig und Zillner bezeichnen es direkt als einen Fehler, den Urin vor dem Ausschütteln mit Zinkstaub durch Chlor zu zerstören; denn sie bekamen nach Erhitzen mit chlorsaurem Kali und Salzsäure öfters schlammige, rötlichgelbe Bodensätze, welche hartnäckig erhebliche Quecksilbermengen (bis zu 30 Proz.) zurückhielten. Meine Untersuchungen werden zeigen, daß man bei eiweißfreien oder eiweißarmen Urinen mit der einfachen Methode des Ansäuerns und Ausfällens durch ein Metall genaue Resultate erhält, daß dagegen bei stark eiweißhaltigen Harnen beträchtliche Verluste vorkommen können, wenn von einer vorhergehenden Zerstörung der organischen Substanz abgesehen wird.

Wichtig ist jedenfalls auch die Wahl des amalgamierenden Metalles; denn das Quecksilber wird aus dem Urin nur dann vollständig ausgeschieden, wenn sämtliche Flüssigkeitsteilchen in ausgiebige Berührung mit dem Reduktionsmittel kommen.

Um den Quecksilbergehalt des entstandenen Amalgams zu ermitteln, brachte man es gewöhnlich in ein Verbrennungsrohr, erhitzte im Luftstrom und fing das entweichende Quecksilber in dem gekühlten Ende des Rohres auf. Die einen Autoren verdampften gleichzeitig etwas Jod und schätzten aus der Breite des Quecksilberjodidringes durch Vergleichen mit einer empirisch gefundenen Skala die gesuchte Quecksilbermenge. Auf diese Weise, die auch vielfach zu qualitativen Bestimmungen benutzt wurde, erhielt man natürlich nur annähernd richtige Werte.

Genauere Resultate erzielte man durch direkte Wägung des den Quecksilberniederschlag enthaltenden Endstückes der Röhre. Dieses Verfahren wendeten namentlich Ludwig und Winternitz an. Es ist unzweifelhaft zuverlässig, verlangt aber für jede Bestimmung ein neues Verbrennungsrohr, dessen Herstellung und Beschickung viel Zeit in Anspruch nimmt.

Die Bestimmung des Quecksilbers nach Almén und Schillberg ist frei von dieser Umständlichkeit und hat Welander und seinen Schülern zu ihren vielen wertvollen Untersuchungen gedient. Sie verwenden als Amalgamierungsmittel Messing- oder Kupferdraht, bringen den getrockneten Draht in ein feines Glasrohr und erhitzen. Das Quecksilber schlägt sich dann in diesem Röhrchen in Form kleiner Kügelchen nieder, welche mit der Lupe nach Zahl und Größe geschätzt werden. Diese Methode kann nicht als ein eigentlich quantitatives Verfahren angesehen werden.

Die Quecksilberbestimmung nach Brasse verdient schon eher die Bezeichnung quantitativ. Dieser Autor band das Quecksilber an Messing, brachte das Amalgam in einen Porzellantiegel und deckte es mit Menninge. Der Tiegel wurde hierauf mit einem gewogenen Golddeckel gut verschlossen und unter Innehaltung einiger Vorsichtsmaßregeln auf offener Flamme erhitzt. Das Quecksilber amalgamierte sich dann mit dem Golde und konnte so durch Wägung ermittelt werden. Das Verfahren, das zuerst Eschka zur Ermittlung des Hg in seinen Erzen anwendete und von Teubner modifiziert wurde, ist für Urinuntersuchungen nur dann praktisch, wenn man über eine genügende Anzahl Golddeckel verfügt und nur annähernd genau. Ich habe daher eine Nachprüfung nicht vorgenommen.

Dagegen habe ich die zwei hauptsächlichsten Amalgamierverfahren, nämlich das Ludwigsche und das Winternitzsche auf ihre Genauigkeit untersucht.

Die Methode von Ludwig und Zillner — meist einfach Ludwigsches Verfahren genannt — ist eine der gebräuchlichsten. Die beiden Autoren selbst, aber auch Kronfeld und Stein, Ullmann und viele andere haben sie zu ihren Untersuchungen benutzt. Eine Nachprüfung dieser Bestimmungsweise war für mich auch wichtig, weil ich über die Zuverlässigkeit der vielen bekannten mit ihr ausgeführten Arbeiten ins Klare kommen wollte.

Die Ludwig-Zillnersche Methode dient nicht nur zur Bestimmung des Quecksilbers im Harne sondern auch zur quantitativen Ermittlung des Metalles in allen tierischen Geweben; nur be-

ginnt man die Untersuchung der letzteren mit einer Zerstörung der organischen Substanz durch chlorsaures Kali und Salzsäure, während man diese Prozedur bei der Analyse des Urins aus den weiter oben angeführten Gründen unterläßt. Aus dem mit Salzsäure angesäuerten Harne wird das Quecksilber durch Ausschütteln mit Zinkstaub ausgeschieden. Das getrocknete Amalgam bringt man in ein weites Verbrennungsrohr, erhitzt es im Luftstrom und läßt die Dämpfe durch glühenden Kalk und Kupferoxyd streichen. Das von organischen Verunreinigungen befreite Quecksilber schlägt sich an den Wandungen des U-förmigen gekühlten Endes der Röhre nieder und kann dann gewogen werden. Dieses Verfahren wurde schon von verschiedener Seite scharf bekämpft. Lehmann nennt es nicht nur zeitraubend, sondern auch ungenau. Er hielt es für wahrscheinlich, daß bei der Erhitzung des Amalgames nicht nur das Quecksilber, sondern auch ein Teil des — vor der Rotglut flüchtigen — Zinks entweiche und das Resultat trübe. Andere Autoren bestritten die Möglichkeit, absolut reines Zink bekommen zu können. Auch vermutete man, daß bei dem Trocknen der den Quecksilberspiegel enthaltenden Capillare oft etwas verloren gehe.

Ludwig (sowie auch Paschkis u. a.) hat diese Vorwürfe zu widerlegen gesucht und hält an der Genauigkeit seiner Methode fest. — Es ist jedenfalls eigentümlich, daß die nach seinem Verfahren gemachten Bestimmungen des Quecksilbers im Urin und in den Fäces sowie in den tierischen Geweben durch außergewöhnliche Kleinheit der gefundenen Werte auffallen, und daß sie nicht nur mit den Ergebnissen der Forscher, die andere Methoden benutzten, sondern auch unter sich in geradezu krassem Widerspruch stehn. So fanden z. B. Kronfeld und Stein, daß bei Injektionskuren mit grauem Öl etwa 10 Proz. des eingeführten Quecksilbers während der Behandlung durch Fäces und Urin ausgeschieden werden, andererseits konstatierte der mit derselben Methode arbeitende Ullmann, daß am Schluß der gleichen Behandlung nur noch 25—30 Proz. des eingegebenen Metalles in den tierischen Geweben nachzuweisen seien, so daß er annehmen mußte, es seien während der Dauer der Kur rund 70 Proz. (also das Siebenfache der Zahlen von Kronfeld und Stein) aus dem Körper eliminiert worden. Solchen so außerordentlich abweichenden Resultaten müssen Fehler zugrunde liegen. Entweder ist bei einer der zwei Versuchsreihen die Methode nicht richtig gehandhabt worden — und das läßt sich kaum annehmen — oder aber die Zahlen der beiden Arbeiten sind zu niedrig ausgefallen.

Für die zweite Annahme spricht unter anderm auch die Tat-

che, daß Winternitz mit seiner nicht prinzipiell verschiedenen ethode viel höhere Werte gefunden hat. Ich selber habe sechs ·ine, denen ich eine abgemessene Menge von Quecksilber in Form ıer Sublimatlösung zugesetzt hatte, nach der Ludwigschen Me- ode untersucht und lasse die erhaltenen Zahlen hier folgen. Ich rwendete jedesmal einen Liter normalen Urines.

Ergebnisse mit der Ludwigschen Methode:

zugesetzt:	gefunden:	absolute Fehler:	fehlende Prozente:
0,2 mg Hg	Spur	?	?
0,5 „ „	0,45 mg Hg	— 0,05 mg Hg	10 Proz.
1,0 „ „	0,95 „ „	— 0,05 „ „	5 „
1,5 „ „	1,3 „ „	— 0,2 „ „	13,33 „
2,0 „ „	1,45 „ „	— 0,55 „ „	27,5 „
2,0 „ „	1,1 „ „	— 0,9 „ „	45 „

Wenn nun auch den Verlusten in den ersten zwei Bestimmungen Anbetracht des geringen Zusatzes (wenige Zehntelmilligramme) ine Bedeutung beigemessen werden darf und die dritte Zahl ,05 mg = 5 Proz. Verlust) ziemlich günstig ist, so fällt doch auf, ıß in allen Versuchen zu wenig und niemals zu viel Quecksilber funden worden, und daß der Verlust bei der vierten Ermittlung s zugesetzten Metalls beträchtlich und bei der fünften und sechsten, i denen am meisten zugefügt worden war, sehr bedeutend ist.

Die Fehler in Prozenten haben natürlich um so mehr zu sagen, größer der absolute Fehler ist, d. h. je mehr Quecksilber dem rine zugefügt worden ist, da das Wägen von Zehntelmilligrammen ınehin leicht mit Täuschungen verbunden ist.

Ich gebe zu, daß die Zahlen bei einer längeren Beschäftigung it der Ludwigschen Methode günstiger ausfallen können, in erbindung mit den oben erwähnten Resultaten anderer, die lange eit nach diesem Verfahren gearbeitet hatten, sind meine Ergebnisse ber doch zu beachten. Jedenfalls ist es ebenso wichtig als hwierig, bei diesem Verfahren den amalgamierten Zinkstaub im erbrennungsrohre gerade so zu erhitzen, daß sich kein Zink, wohl ber alles Quecksilber verflüchtigt. Zum mindesten werden die ußeren Teile des Zinkstaubes immer stärker erwärmt werden als e inneren und es ist klar, daß gerade ein sorgfältiger und vor- chtiger Arbeiter aus diesem Grunde eher zu wenig als zu viel hitzen wird und leicht Verluste bekommt. Deshalb liefert die udwigsche Methode gewöhnlich zu niedrige Werte. Andererseits

hat die Anwendung des Zinkstaubes als Reduktionsmittel einen großen Vorteil, da dessen feine Verteilung durch die ganze Flüssigkeit eine innige Berührung aller im Urine aufgelöst enthaltenen Quecksilberteilchen mit dem amalgamierenden Metalle zur Folge hat.—

Das nach Angaben von Hofmeister durch Winternitz ausgearbeitete und zu seinen wertvollen Untersuchungen verwendete Verfahren ist von dem Ludwigschen prinzipiell wenig verschieden, gibt aber einiger kleiner aber wichtiger Änderungen wegen bessere Resultate. Winternitz läßt den mit Salzsäure versetzten Urin langsam — tropfenweise — durch Kupferdrahtnetze fließen und erzielt so wie Ludwig einen langdauernden Kontakt sämtlicher Flüssigkeitsteilchen mit dem reduzierenden Metalle. Die getrockneten amalgamierten Drahtnetze bringt er in ein Verbrennungsrohr, das ähnlich beschickt ist wie das Ludwigsche. Das Quecksilber wird durch Erhitzen des Amalgames im Kohlensäurestrom verflüchtigt und in der kühl gehaltenen Endkapillare des Rohres, die nach außen durch etwas Blattgold abgeschlossen ist, aufgefangen. In diesem Kapillarröhrchen wird es wie bei der Ludwigschen Methode gewogen. Winternitz führt sehr genau übereinstimmende Zahlen als Belege für die Vortrefflichkeit seines Verfahrens an, J. Böhm, der es nachprüfte, ebenfalls. Beide halten es für überflüssig, bei menschlichen Urinen vor dem Ausfällen des Quecksilbers mit Kupfer die organische Substanz durch freies Chlor zu zerstören.

Da Kupfer selbst in der Rotglut nicht flüchtig ist, vermeidet die Methode von Winternitz die hauptsächlichste Fehlerquelle der Ludwigschen.

Ergebnisse mit der Winternitzschen Methode:

dem Harn zugesetzt:	im Harne gefunden:	absolute Fehler:	fehlende Prozente:
0,5 mg Hg	0,5 mg Hg	0 mg	0
1,0 „ „	1,1 „ „	+ 0,1 „	10
1,0 „ „	1,0 „ „	0 „	0
1,0 „ „	0,8 „ „	— 0,2 „	20
2,0 „ „	1,9 „ „	— 0,1 „	5
2,0 „ „	1,9 „ „	— 0,1 „	5

Diese Zahlen sind recht günstige. In Verbindung sowohl mit theoretischen Erwägungen als auch mit den von dem Erfinder der Methode und von Böhm gefundenen Werten geben sie mir die Berechtigung, das Winternitzsche Verfahren, was die Genauigkeit betrifft, als ein vortreffliches zu bezeichnen. Auch ist es nicht so unpraktisch und zeitraubend, wie verschiedene Autoren glauben.

Läßt man sich ein Gestell mit mehreren zum Durchfließen des Harnes bestimmten Röhren verfertigen, so kann man bei mehreren Urinen zugleich die Bindung des Quecksilbers an das Kupfer vornehmen. Umständlich bleibt dann immer noch die Beschickung der Verbrennungsrohre.

Es war daher seit langem wünschenswert, die Bestimmung des Quecksilbers durch Sublimieren in einem Glasrohre, das immer nur zu einer einzigen Wägung verwertet werden konnte, durch ein anderes praktischeres Schlußverfahren ersetzen zu können. Einen wesentlichen Fortschritt in dieser Hinsicht erzielten die von einer durch Jolles angegebenen aber ungenauen Quecksilberbestimmung ausgehenden Autoren Schumacher und Jung. Jolles betont, daß die Fällung des Quecksilbers als Metall durch Reduktion mit Zinnchlorür die empfindlichste von allen Quecksilberreaktionen im Urine sei.

Allein die Trübung, die in großen Harnmengen, die nur Spuren Quecksilber enthalten, nach dem Zusatz von Zinnchlorür entsteht, ist so minimal, daß sie dem Auge entgehen kann, und das in so feiner Verteilung vorhandene Metall läßt sich nicht genau wägen; daher ist diese Methode ohne Modifikation weder zum qualitativen noch zum quantitativen Hg-Nachweis brauchbar. Jolles vereinigte sie deshalb mit dem Amalgamierverfahren. Er stellte nach einer eigenen Methode sogenanntes körniges Gold, d. h. Gold mit relativ großer Oberfläche dar, versetzte dann 100—300 ccm des zu untersuchenden Harnes mit 2 g dieses Goldes, säuerte an und fällte mit frisch bereiteter Zinnchlorürlösung. Das Quecksilber wurde durch Wägung des mit Alkohol und Äther gewaschenen amalgamierten Goldes bestimmt. Die Beleganalysen zeigen Verluste von 2,1 bis 10 Proz., es muß aber betont werden, daß dem Urin gewöhnlich sehr viel Quecksilber zugesetzt wurde, so daß die absoluten Fehler sehr große sind. Selbst das körnige Gold, dessen Darstellung überdies nicht immer gelingt, hat keine so große Oberfläche, daß es sich als Amalgamiermittel für kleine Mengen Quecksilber in viel Flüssigkeit eignen würde. Auch läßt sich das Quecksilbergoldamalgam durch bloßes Waschen mit Alkohol und Äther nicht von allen ihm anhaftenden organischen Bestandteilen befreien. Aus diesen Gründen leistet die Jollessche Methode für genaue quantitative Bestimmungen im Urine zu wenig, wie schon von Schumacher und Jung festgestellt und experimentell nachgewiesen wurde.

Schumacher und Jung wollten die Genauigkeit der Winternitzschen mit der Bequemlichkeit des Jollesschen Verfahrens

vereinigen. Sie zerstören in einem Liter Harn vorerst die organische Substanz mit Salzsäure und chlorsaurem Kali. Nachher wird das in dem Urin befindliche Quecksilber durch klare frisch bereitete Zinnchlorürlösung gefällt, die Flüssigkeit durch Asbest filtriert, der Niederschlag erst mit Kalilauge, dann wiederum mit chlorsaurem Kali und Salzsäure behandelt und aus der Lösung das Quecksilber, das nun ganz von organischer Substanz befreit ist, durch Zinnchlorür zum zweiten Male gefällt. Die das Quecksilber in Suspension enthaltende Flüssigkeit wird durch ein kleines mit Asbest, körnigem Gold und Goldasbest (dargestellt nach einem eigenen Verfahren von Schumacher und Jung) gefülltes Röhrchen mittelst Saugpumpe filtriert. Das Quecksilber wird dabei vollständig an das Gold gebunden. Die Amalgamiergefäße werden getrocknet, gewogen, das Quecksilber durch Erwärmen vertrieben, und hernach die Röhrchen nochmals gewogen. Schumacher und Jung finden, daß ihre Methode, falls im Liter Urin mindestens 1 mg Quecksilber vorhanden ist, sehr genaue Zahlen liefert, während die Ergebnisse bei einem Gehalt von weniger als 1 mg Quecksilber im Liter nur annähernd richtig sind. Ich habe mit dieser Methode eine lange Zeit ganz schlechte Resultate erhalten, die ich hier nicht anführen will, nach längerer Übung bekam ich dann die folgenden Zahlen:

Ergebnisse mit der Methode Schumacher-Jung:

I. Bei Zusatz von 0,5 mg Hg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
0,3	— 0,2	40
0,4	— 0,1	20
0,3	— 0,2	40
Spur	?	?
0,45	— 0,05	10
0,25	— 0,25	50

II. Bei Zusatz von 1,0 mg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
Spur	?	(?)
0,7	— 0,3	30
0,95	— 0,05	5
1,0		0
0,6	— 0,4	40
0,8	— 0,2	25

III. Bei Zusatz von 2,0 mg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
1,9	— 0,1	5
1,9	— 0,1	5
1,0	— 1,0	50
1,3	— 0,7	35
1,75	— 0,25	12,5
1,8	— 0,2	10

Diese Resultate sind nicht besonders gute. Ich hatte oft Ver-ste, über deren Ursache ich erst spät ins klare kam. Schumacher ıd Jung geben selber an (Arch. f. exp. Pharmak. u. Pathol. 1899, 142), daß sie bei Filtration der Zinnchlorürfällung durch nicht ıldhaltigen Asbest keine vollständige Zurückhaltung des Queck-lbers erzielten. Diese experimentell begründete Behauptung spricht ›er gegen ihr eigenes Verfahren, bei dem ja die erste Zinnchlorür-.llung tatsächlich durch gewöhnlichen Asbest filtriert wird. Gerade ;i dieser ersten Fällung aber befindet sich das ausgeschiedene uecksilber wegen der großen Menge Flüssigkeit (1 Liter Urin), der es suspendiert ist, in außerordentlich feiner Verteilung ıd kann daher nicht mit absoluter Sicherheit vollständig in dem sbestfilter zurückgehalten werden. Aus diesem in der Methode ;gründeten Mangel hatte ich anfänglich bedeutende und später ımerhin noch beträchtliche Verluste. Auch das von Schumacher ıd Jung vorgeschlagene gelinde Erwärmen des Luftstromes, der e Amalgamierröhrchen trocknen soll, ist zu verwerfen, da man ıdurch leicht etwas Quecksilber mitvertreiben kann. Das Trocknen ɜr Röhrchen ist auch ohne Erhitzen möglich, wenn man reichlich ıd langsam Alkohol und Äther und mehrere — mindestens zwei — tunden lang gut getrocknete Luft durchgehen läßt.

Schumacher und Jung sowie Jolles gebührt das große erdienst, die exakte Quecksilberbestimmung im Urin praktischer ɜstaltet zu haben.

Nicht lange nach Schumacher und Jungs erster Publikation ab Farup ein auf die Methode dieser Forscher gegründetes neues erfahren an. Er fällt das Quecksilber durch Ausschütteln des mit Cl angesäuerten Urines mit Zinkstaub (Methode Ludwig), filtriert, ıst den Niederschlag in konzentrierter Salzsäure und zerstört die ım noch anhaftende organische Substanz durch freies Chlor. Dann illt er das Metall durch Zinnchlorürlösung und filtriert durch die malgamierröhrchen von Schumacher und Jung. Während aber

die beiden letzteren das Queeksiber aus dem Verlust, den die A
gamierröhrchen durch Ausglühen erleiden, bestimmten, berechne
Farup direkt aus ihrer Gewichtszunahme durch die Filtration

Ergebnisse mit der Methode Farup.

A. eiweißfreie Harne.

1. Zusatz von 0,5 mg Hg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
0,6	+ 0,1	20
0,4	— 0,1	20
0,35	— 0,15	30
0,4	— 0,1	20
0,45	— 0,05	10
0,55	+ 0,05	10
0,5	0,0	0
0,4	— 0,1	20

2. Zusatz von 1,0 mg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
0,0	— 0,2	20
0,0	— 0,2	20
1,0	0	0
0,95	— 0,05	5
1,0	0,0	0
0,9	— 0,1	10
0,9	— 0,1	10
1,2	+ 0,2	20

3. Zusatz von 2,0 mg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
1,7	— 0,3	15
2,1	— 0,1	5
1,9	— 0,1	5
2,0	0,0	0
1,9	— 0,1	5
2,2	+ 0,2	10
2,0	0	0

4. Zusatz von 5,0 mg

gefunden: mg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
5,0	0	0
4,8	— 0,2	4
5,1	+ 0,1	2
4,9	— 0,1	0
4,7	— 0,3	6
4,9	— 0,1	2

B. Eiweißhaltige Harne.

I. Eiweißgehalt in Spuren.

zugesetzt: mg Hg	gefunden: mg Hg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
1,0	0,8	— 0,2	20
2,0	2,0	0	0
2,5	2,1	— 0,4	16
2,5	2,3	— 0,2	8
3,0	2,8	— 0,2	6,6

II. Eiweißgehalt 1—2 ‰.

zugesetzt: mg Hg	gefunden: mg Hg	absolute Fehler: mg	fehlende Prozente: Proz.
2,0	1,1	— 0,9	45
2,0	1,5	— 0,5	25
2,0	0,9	— 1,1	55
2,0	1,8	— 0,2	10

Das Farupsche Verfahren vermeidet den Hauptnachteil des ıdwigschen, der, wie wir gesehen haben, auf der relativen ıchtigkeit des Zinkes in der Hitze beruht, dagegen besitzt es den ;ichen Vorteil einer feinen Verteilung des reduzierenden Metalles rch die gesamte Flüssigkeitsmenge. Ferner hat Farup die prakche Neuerung von Schumacher und Jung (Filtrieren der das ıecksilber enthaltenden Flüssigkeit durch mit Gold und Goldasbest füllte Röhrchen) verwertet und es so erreicht, daß man mit seiner ;thode quantitative Bestimmungen im Urin schneller als mit irgend ıer anderen und mit großer Leichtigkeit mehrere gleichzeitig ausıren kann. Da nun zu alledem meine nach diesem Verfahren ternommenen Vorversuche sehr günstige Resultate ergeben hatten, schloß ich, die Farupsche Methode für meine Untersuchungen der ıecksilberausscheidungen im Urin während der verschiedenen ;rkurialkuren zu 'benutzen. Sie zu ändern, schien mir unnötig; ın könnte natürlich ebensogut das Winternitzsche Verfahren er ein analoges mit dem Schumacher-Jungschen vereinigen e das Ludwigsche, würde aber dadurch, wie so oft schon, nur ıen neuen Namen, nicht aber eine wesentlich andere Methode erlten. Immerhin erfordert auch das Farupsche Verfahren viel Zeit d Übung und kann durchaus nicht als ein klinisches bezeichnet ;rden.

Schumacher und Jung, die bei einer später von ihnen angebenen kolorimetrischen Methode auch wieder nach Ludwig nkstaub zum Ausfällen des Quecksilbers verwendet haben, tadeln

es, daß Farup nicht vor der Einführung des amalgamierenden Metalles die organische Substanz zerstört hat. Meine Zahlen zeigen, daß man mit der Farupschen Methode ohne vorhergehende Zerstörung der organischen Substanz nur dann ungenaue Resultate erhält, wenn die Urine stark eiweißhaltig sind. Dieser Nachteil kam für mich, als ich das Farupsche Verfahren zu meinen Untersuchungen verwendete, kaum in Betracht, da ich nur äußerst selten mit Nephritiden zu rechnen hatte. Die paar Male, in denen das doch der Fall war und einmal, als ein Urin viel Menstrualblut enthielt, habe ich die Zerstörung der organischen Substanz vor Ausführung der Farupschen Quecksilberbestimmung vorgenommen, die Methode also etwas kompliziert. Ich füge noch bei, daß das Filtrieren stark eiweißhaltiger Urine, in denen eine vorhergehende Behandlung mit freiem Chlor unterlassen wurde, äußerst mühselig und zeitraubend ist.

Ich habe, um den Wert der obgenannten Abweichung von der Farupschen Methode für die Bestimmung des Quecksilbers in eiweißhaltigem Harn zu prüfen, durch Zusatz von Hühnereiweiß einen Urin von 1, einen von 2 und einen von 3 Promill Eiweißgehalt hergestellt; einem jeden 1 mg Quecksilber (in Form einer Sublimatlösung) zugefügt und die drei Urine hernach auf ihren Quecksilbergehalt untersucht. Diese ziemlich stark eiweißhaltigen Urine mußten außerordentlich lange mit Salzsäure und chlorsaurem Kali behandelt, ja sie mußten bis auf die Hälfte eingedickt werden, bevor die gewünschte Zerstörung der organischen Substanz vollständig gelang. In dem einpromilligen Harn fand ich 0,9, in dem zweipromilligen 0,8 und in dem dreipromilligen 0,9 mg Quecksilber wieder.

Ich erwähne noch, daß ich wie Schumacher und Jung den Glühverlust und nicht wie Farup die bloße Zunahme der Amalgamierröhrchen bei der Filtration als das Maßgebende angesehen habe. Da man den Zinkstaub durch Asbest filtriert und dieser Asbest nachher samt dem Zinkamalgam in den Kolben gebracht wird, in dem die Zerstörung der organischen Substanz stattfindet, kann trotz häufiger Filtration diese Flüssigkeit selten ganz von Asbestfäden befreit werden, und wenn dieselben noch so klein sind, können sie doch bei einer Bestimmung, die mit Dezimilligrammen zu rechnen hat, in Betracht kommen. Ebenso gelangen leicht kleine Glassplitter in die Amalgamierröhrchen. Asbest sowohl wie Glas gehen aber durch das Ausglühen nicht weg, es ist daher einzig richtig, die Abnahme der Amalgamierröhrchen durch das Erhitzen und nicht ihre Zunahme durch die Filtration als das für die Quecksilberbestimmung wesent-

liche Gewicht anzusehen. Ich kann hierfür eine große Zahl von beweisenden Versuchen anführen. Wenn ich die Menge des einem Urin zugegebenen Quecksilbers mit der Zunahme der Amalgamierröhrchen verglich, so stimmten die Zahlen fast nie, mit dem Glühverlust waren sie immer identisch. Die Zunahme der Röhrchen war dementsprechend gewöhnlich eine zu große, hier und da auch (wie schon Schumacher und Jung angeben) eine zu geringe durch Wegreißen eines Asbestteilchens bei dem lange fortgesetzten Saugen. Während der drei Jahre, in denen ich mich mit der Farupschen Methode beinah täglich beschäftigte, sind allerdings die genannten Unterschiede zwischen der Gewichtszunahme der Amalgamierröhrchen nach der Filtration und ihrem Glühverluste allmählich sehr klein geworden.

Zum Abfiltrieren der Zinnchlorürfällung durch das Amalgamierröhrchen hatte ich eine besondere Vorrichtung getroffen. Ich führte von dem letzteren ein zweimal gebogenes Glasrohr direkt in die zu filtrierende Flüssigkeit. Ließ man dann die Pumpe in Aktion treten, so wurde die Flüssigkeit durchgesogen, ohne daß man nötig hatte, dabei zu stehn und nachzugießen; und da ich drei Saughähne zur Verfügung hatte, konnte ich drei Lösungen zugleich filtrieren.

Da Farup nichts davon erwähnt, mache ich noch ausdrücklich darauf aufmerksam, daß man das chlorsaure Kali der Flüssigkeit in Wasser gelöst zusetzen muß, weil sonst jedesmal heftige Explosionen entstehen.

Der Vollständigkeit halber habe ich nun noch einige Verfahren zu erwähnen, die teils in keine der genannten Gruppen hineinpassen, teils erst lange nach den erwähnten Methoden veröffentlicht wurden, so daß ich sie nicht einmal mehr hätte prüfen können, da meine Arbeit schon zu weit fortgeschritten war.

Ich nenne zuerst als das älteste, das Verfahren von Schridde, nach welchem namentlich Schuster, dann aber auch Wolff und Nega gearbeitet haben. Es bedeutet eine Kombination von Methode 3 mit Methode 4. Das Quecksilber wird aus dem angesäuerten Urin durch Schwefelwasserstoff als Sulfit gefällt. Den Niederschlag löst man in Königswasser und behandelt ihn dann nach Fürbringer (Reduktion mit Messingwolle). Wolff und Nega zerstörten vor dem Einleiten von H_2S die organische Substanz. Diese Methode bietet keine besonderen Vorteile andern guten gegenüber.

Stukawenkow hatte vor längerer Zeit ein Verfahren der Quecksilberbestimmung im Urin angegeben, dem Malkes neuerdings Beachtung verschaffen wollte. Er bindet das Quecksilber im

Urin an reines Eieralbumin, versetzt den abfiltrierten Niederschlag mit konzentrierter Salzsäure, legt eine Kupferspirale in die Lösung, nimmt dieselbe nach einiger Zeit heraus, bringt sie in ein Glasrohr unter gleichzeitigem Zusatz von etwas Jod und erhitzt. Die quantitative Bestimmung erfolgt dann, wie früher angegeben, durch Vergleich des entstehenden Quecksilberjodidringes mit einer Skala. Bardach, der eine ähnliche Methode beschrieben hat, bezeichnet die Quecksilberbestimmung nach Stukawenkow als ein Verfahren höchst grober und wenig verläßlicher Schätzung. Es gelingt durch Zusatz von Eiweiß zu einem quecksilberhaltigen Urine nicht, das Metall vollständig aus seinen Bindungen zu lösen.

Eschbaums zuerst angegebene Methode (er hat später noch eine andere erfunden [vide unten]) verdient kein besseres Urteil. Er bindet das Quecksilber an Kupfer, erhitzt das Amalgam in einem Reagenzglase, streift den entstehenden Quecksilberbelag mit einem Silberplättchen ab und berechnet aus der Gewichtszunahme resp. aus dem Glühverlust des letzteren die im Urine vorhandene Quecksilbermenge. Trotzdem der Autor mit Hundertstelmilligrammen rechnet, dürfte seine Methode kaum die Bezeichnung quantitativ verdienen. Die nach diesem Verfahren vorgenommenen Untersuchungen von Urinen auf Quecksilber bei mit Merkurkolloidsalbe behandelten Kranken ergaben denn auch auffallend geringe Werte, die entweder das Medikament oder die Methode Eschbaums schlecht empfehlen.

Jaeneckes neues Amalgamierverfahren ist viel zu kompliziert.

Eschbaum hat noch ein anderes kolorimetrisches Verfahren angegeben. Der Urin wird auf ein Viertel eingedampft, mit Natronlauge und Cyankalium versetzt und in die Flüssigkeit ein Kupferdrahtnetz hineingebracht. Das Amalgam wird hierauf gelöst und aus der Lösung das Quecksilber mit Zinnchlorür ausgefällt. Die entstehende Trübung wird mit Testlösungen verglichen und der Quecksilbergehalt so berechnet. Ich beweifle sehr, daß man auf diese Weise mehr als annähernd richtige Werte bekommt, da verschiedene Trübungsgrade schwerer zu unterscheiden sind als eigentliche Farbendifferenzen. Immerhin möchte ich mir ohne eine Nachprüfung kein bestimmtes Urteil über dieses zweite Eschbaumsche Verfahren gestatten.

Jolles publizierte später auch ein kolorimetrisches Verfahren. Vignon hat als der erste die Braunfärbung von quecksilberhaltigen Flüssigkeiten durch Einleiten von H_2S zu quantitativen Bestimmungen benutzt (für Weinuntersuchungen). Jolles fällte

das Quecksilber aus dem mit HCl und $KClO_3$ behandelten Urin mit vergoldeter Platinwolle, die er an Stelle des körnigen Goldes gesetzt hatte. Das Amalgam behandelte er mit Salpetersäure und leitete in die Lösung Schwefelwasserstoff ein. Die entstehende Bräunung wurde mit der in Sublimatlösungen von bekanntem Quecksilbergehalt entstehenden verglichen und so die Menge des gesuchten Metalles bestimmt.

Ich habe dieses Verfahren, das von Oppenheim praktisch verwertet wurde, nicht mehr nachprüfen können. Schumacher und Jung kritisieren es sehr scharf, das Quecksilber soll nach ihren Untersuchungen auf diese Weise nur unvollständig gefällt und aus dem Amalgam durch Salpetersäure nur zum Teil gelöst werden. Jolles und Oppenheim wehren sich aber energisch gegen diese Angriffe.

Schumacher und Jung haben dann im Jahre 1902, als meine Untersuchungen mit der Farupschen Methode schon stark vorgerückt waren, auch noch ein kolorimetrisches Verfahren angegeben, das ich ebenfalls nicht mehr selbst untersuchen konnte, hier aber doch anführen will. Sie zerstörten in 500 ccm Urin zuerst wie früher die organische Substanz, schüttelten dann mit Zink aus und behandelten das Amalgam nochmals mit HCl und $KClO_3$. Hierauf leiteten sie Schwefelwasserstoff ein und berechneten die Quecksilbermenge nach Testlösungen wie Jolles. Ihre Zahlenangaben sprechen für die Genauigkeit dieser Bestimmungsweise und was die Bequemlichkeit der Ausführung betrifft, läßt die Methode nichts zu wünschen übrig. Nachprüfungen liegen bis dahin nicht vor.

Da es sich bei Quecksilberbestimmungen im Urin, wie gesagt, meist um Zehntelmilligramme handelt, deren sichere Ermittlung durch die Wägemethoden schon eine besonders empfindliche Wage erfordert, wäre ein gutes kolorimetrisches Verfahren einem gewichtsanalytischen im allgemeinen vorzuziehen.

Ich bediente mich für meine Untersuchungen, wie oben erwähnt, der Farupschen Methode, zu deren Ausführung mir eine vorzügliche Bungesche Wage zur Verfügung stand, die ein genaues Abwägen von Dezimilligrammen gestattete.

Ich habe nach diesem Verfahren die Ausscheidung des Quecksilbers durch die Nieren bei einer jeden der üblichen Anwendungsformen dieses Metalles an zahlreichen Fällen festgestellt. Die Resultate meiner Arbeit werden im Archiv für Dermatologie und Syphilis ausführliche Veröffentlichung finden. Kurz gefaßt lauten sie:

Der Hg-Gehalt des Urines nimmt bei der Schmierkur von minimalen doch wägbaren Mengen ansteigend allmählich sehr gleichmäßig zu, ohne indessen jemals hohe Werte zu erreichen; ähnlich verhält er sich bei der Welanderschen Säckchenbehandlung, ist hier aber noch etwas geringfügiger und größeren täglichen Schwankungen unterworfen. Bei der internen Verabreichung ist er ungleich beträchtlicher (namentlich sehr hoch bei Gebrauch von Kalomel in abführenden Dosen), aber individuell sehr verschieden und von unregelmäßig wechselnder Größe; er beträgt bei der intramuskulären Injektion von löslichen und von unlöslichen Salzen während der Kur etwa 25 Proz. des Eingeführten. Da aber dem Körper mit den ersteren täglich, aber wenig, mit den letzteren nur zweimal in der Woche, aber jedesmal sehr viel Quecksilber einverleibt wird und die Hauptausscheidung des Metalles immer auf den Tag der Injektion fällt, nimmt der Hg-Gehalt des Urines bei subkutanen Einspritzungen löslicher Salze, von ganz kleinen Anfangswerten ausgehend, einen allmählich ansteigenden, gleichförmigen Verlauf (wie bei der Schmierkur), ist dagegen bei hypodermatischen Injektionen unlöslicher Salze sehr beträchtlich (höher als bei irgend einer andern Behandlung), aber bedeutenden regelmäßig wiederkehrenden Schwankungen unterworfen, also von ausgesprochen wellenförmigem Charakter. Bei den intravenösen Sublimatinjektionen nach Bacelli findet man den kleinen Gaben entsprechend wenig Quecksilber im Harne, doch steigt die Ausscheidung des Metalles sehr rasch zu ihrer maximalen Höhe an und beträgt während der Behandlung 60 Proz. des Eingeführten. In den drei einer Kur mit Injektionen von salizylsaurem Quecksilber nachfolgenden Monaten wurden noch ca. 10 Proz. der eingegebenen Menge durch die Nieren eliminiert. In den meisten Fällen konnte eine deutliche Vermehrung der Diurese durch die Quecksilberbehandlung nachgewiesen werden.

Die Tatsache, daß bei einer jeden Behandlungsart ein besonderer, gesetzmäßig auftretender Typus der Quecksilberausscheidung durch die Nieren zu konstatieren ist, spricht dafür, daß der Quecksilbergehalt des Harnes einen Rückschluß auf die von dem Organismus aufgenommene Metallmenge und damit auf die pharmakologische Wirkung der betreffenden Anwendungsform gestattet.

Literaturverzeichnis.

Almén, G.: Eine Methode zum Nachweis von minimalen Mengen von Quecksilber im Harne und in Gemengen von organischer Substanz. Ref. Jahresb. für Tierchemie. 1886. 221; und Zeitschrift f. anal. Chemie. 26. 669. 1887.

Alt, Konrad: Eine vereinfachte Methode zum Nachweis von Quecksilber in Flüssigkeiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1886. 642.

Bardach, Bruno: Zum Nachweis von Quecksilber im Urin. Centralblatt für innere Medizin. 1901. Nr. 15; und Zeitschr. f. anal. Chemie. 1901. 534.

Derselbe: Über Stukowenkows Methode der quantitativen Quecksilberbestimmung im Urin. Centralblatt für innere Medizin. 1902. Nr. 2; und Zeitschrift für anal. Chemie. 1902. 41. 232.

Bondzynski, Stanislaus: Aus dem Zinkpulver stammender Kadmiumspiegel bei der Untersuchung des Harnes auf Quecksilber. Ref. Zeitschr. f. anal. Chemie. 1893. 52. 302.

Böhm: Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung von Quecksilber bei innerlicher Darreichung von Hg salicylicum. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 15. 1—36.

Brasse, Léon: Bestimmung des Quecksilbers im Urin. Comptes rendus de la société de biologie. 1887. 297. Ref. Jahresber. f. Tierchem. 17. 185.

van den Broek: Über die Wirkung der Smithsonschen Kette bei der Untersuchung auf kleine Mengen Quecksilber. Journal für prakt. Chemie 1886. 245.

Brugnatelli, G.: Metodo facile e molto sensibile per la ricerca del mercurio nei liquidi organici e nello orine. Riforma medica. 1889. 825.

Brugnatelli und Barfoed: Zum Nachweis kleinster Mengen Quecksilber in tierischen Flüssigkeiten. Journal für praktische Chemie. (2) 21. 441.

Cathelineau: Anwendung der Elektrolyse zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers in pathologischen Flüssigkeiten. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1891. XXIII. 345.

Eschbaum: Über eine neue klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn und die Ausscheidung bei mit löslichem metall. Quecksilber behandelten Kranken. Deutsche med. Wochenschrift. 1900. Nr. 3.

Derselbe: Eine neue kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Pharm. Zeitung. 47. 200.

Eschka: Ein Verfahren zur Bestimmung des Quecksilbers in reinem Eisen. Oesterr. Zeitschr. f. Berg- und Hüttenwesen. 1872. Nr. 9.

Farup: Über eine einfache und genaue Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. Arch. f. exp. Pharmokol. u. Pathol. 44. 272—77.

Fürbringer: Quecksilbernachweis im Harn mittels Messingwolle. Berl. klin. Wochenschrift. 1878. 332. Heft 23.

Hassenstein: Versuche über die Quecksilberausscheidung durch die Galle. Inaug. Diss. Königsberg. 1879.

Hoehnel: Der Nachweis des Quecksilbers im Harn. Pharm. Zeitung. 1900. 13.

Jaenecke, Ernst: Über eine Methode zur quantitativen Bestimmung und zum Nachweis sehr geringer Quecksilbermengen im Harn unter Zuhilfenahme der Nernstwage. Zeitschr. f. anal. Chemie. 43. 547—52.

Jolles: Nachweis und Bestimmung von Quecksilber im Urin. Monatshefte für Chemie. 16. 684. 1895.

Derselbe: Über eine schnelle und exakte Methode des Nachweises von Quecksilber im Harn. Zeitschr. f. anal. Chemie. 39. 230 usw.

Derselbe: Über eine schnelle und exakte Methode des Quecksilbernachweises im Urin. Zeitschr. f. anal. Chemie. 1903. 716 usw.

Ischewski und Radswizki: Zur Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber Pharm. Zeitschr. f. Rußland. Ref. Zeitschr. f. anal. Chemie. 1898. 343.

Kronfeld und Stein: Die Ausscheidung des Quecksilbers bei kut., subkut. und innerer Verabreichung. Wien. med. Wochenschr. 1890. 24—28.

Laqueur, August: Zum Nachweis von Quecksilber im Urin. Charitéannalen. 26.

Lecco: Nachweis von Quecksilber. Ber. d. deutschen chemischen Gesellsch. zu Berlin. 19. 1175.

Lehmann, V.: Experimentelle Untersuchungen über die besten Methoden Pb, Ag und Hg bei Vergiftungen im tierischen Organismus nachzuweisen. Zeitschr. f. physiol. Chemie 4. 1.

Derselbe: Quecksilbernachweis im Urin. Zeitschr. für physiol. Chemie 7. 362.

Levi: Über den Nachweis der Ausscheidung des Quecksibers aus dem Organismus durch den Harn. (Mit besonderer Berücksichtigung der elektrolytischen Methode nach Wolff.) Inaug. Diss. Bonn. 1869.

Liebermann, Leo: Über den Nachweis von Quecksilber in Leichenteilen und organischen Gemengen. Ref. Malys Jahresber. 15. 201.

Ludwig: Eine neue Methode zum Nachweis von Quecksilber in tierischen Substanzen. Wiener med. Jahrbücher 1877. 143.

Ludwig: Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Dr. Schuster: Über... Arch. für Dermatol. und Syph. 1882. 63.

Derselbe: Erwiderung zu der Erwiderung Schusters. Ebenda. 1882. 313.

Ludwig und Zillner: Über eine Methode der quantitativen Bestimmung von Quecksilber in tierischen Geweben. Wiener klinische Wochenschrift 1889. 45. 1890. No. 28—32.

Malkes: Eine neue Methode zur quantitativen Quecksilberbestimmung im Harn. Chemikerzeitung. 24. 816.

Mayençon et Bergeret: Moyen clinique de reconnaître le mercure dans les excrétions et spécialement dans l'urine et de l'élimination et de l'action physiologique du mercure.
Journal de l'anatomie et de la physiologie. p. Robin 1873. 81—98.

Mayer, A.: Versuche über den Nachweis des Quecksilbers im Harne. Med. Jahrbücher 1877. 1.

Medicus: Bestimmung von Metallspuren in Nahrungs- und Genußmitteln durch Elektrolyse. Chem. Zentralblatt 1900.

Merget: Recherche du mercure dans les sécrétions animales. Journal de Pharmacie et de Chimie. 19. 444.

Meyer: Über elektrolytische Abscheidung der Schwermetalle Hg, Cu, Ag und Fe aus dem Harn. Inaug.-Diss. Würzburg (Kunkel) 1898.

Nega, J.: Zum Nachweis von Quecksilber im Harn. Berl. kl. Wochenschrift 21. 298. 359 und 459.

Oppenheim: Zum Nachweis des Quecksilbers im Harn. Zeitschrift für anal. Chemie. 42. 431—33.

Overbeck: Nachweis von Quecksilber. Arch. f. Pharm. 109. 9.

Paschkis: Über den Nachweis von Quecksilber in tierischen Substanzen. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 6. 495.

ederer: Über den Nachweis von Quecksilber im tierischen Organismus. Buchners Repert. f. Pharmacie. 1868. 17. 257.

:hillberg: Beitrag zu der Methode Alméns. Jahresbericht für Tierchemie. 1886. 222.

hneider: Über Ausscheidung des Quecksilbers während und nach Quecksilberkuren. Wiener med. Jahrbücher 1861.

hridde: Über die Fürbringersche Methode der Quecksilberbestimmung im Urin. Berl. klin. Wochenschrift No. 34.

:huhmacher und Jung: Über eine einfache und zuverlässige Methode quantitativ im Harn das Quecksilber zu bestimmen. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. 42. 138—148; und Zeitschr. f. anal. Chemie 1899. 12.

ieselben: Eine klinische Methode zur Quecksilberbestimmung im Harn. Zeitschr. für anal. Chemie. 41. 461—484.

:huster: Über die Ausscheidung des Quecksilbers während und nach Quecksilberkuren. Vierteljahrsschr. für Derm. und Syph. 9. 1.

ərselbe: Neue Aufschlüsse über die Auscheidung des Quecksilbers. Deutsche med. Wochenschr. 84. 18.

:ukawenkow: vide Malkes.

ɜubner: Nachweis kleiner Mengen Quecksilber. Zeitschr. für Berg- und Hüttenwesen. 27. 423.

.lmann: Über Lokalisation des Quecksilbers im tierischen Organismus nach verschiedenen Anwendungsweisen von Hg-Präparaten. Prager medizinische Wochenschr. 92. 39. Ergänzungsheft. Arch. f. Derm. und Syph. 1893. 221.

ignon, Léo: Dosage du mercure dans les solutions étendues de sublimé. Comptes rendus de l'acad. des sciences 1893. 116. 584.

Dosage du cuivre et du mercure dans les raisins, les vins, les lies et les mares. Ebenda. 128. 613—615.

Recherche du mercure dans les produits des vignes traitées avec des bonillies mercurielles (en commun avec Mr. Perraud). Ebenda. 830.

itali: Zur Ausmittlung des Quecksilbers bei Vergiftungen. Chem.-Zeitung. 20. 517.

ulpius, G.: Über Fürbringers Methode zum Nachweis von Quecksilber im Harn. Arch. f. Pharmacie. (3). 14, 344—347.

'elander: Untersuchungen über Aufnahme und Ausscheidung von Quecksilber aus dem Körper des Menschen. Nordiskt Mediciniskt Archiv 18 No. 12. Ref. Jahresber. f. Tierchemie 16. 122.

erselbe: Untersuchungen über die Absorption und Elimination des Quecksilbers bei der unter verschiedenen Verhältnissen ausgeführten Einreibungskur. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893. 39.

'erder: Zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Urin. Zeitschr. f. anal. Chemie. 38. 358—59.

XXV.

Aus der Unterrichtsanstalt für Staatsarzneikunde der Universität Berlin.
Direktor: Geheimrat Professor F. Strassmann.

Ueber die Wirkung des Chinins auf den Blutfarbstoff.

Von
Dr. Hugo Marx,
Assistenten der Unterrichtsanstalt.

(Mit 1 Figur im Text.)

Die merkwürdigen Wirkungen des Chinins auf die Formelemente des Blutes sind besonders durch die Arbeiten von Binz bekannt geworden; der Verfasser hat die Kenntnis dieser Wirkungen durch eigene Untersuchungen erweitert.[1]) Es war nun von besonderem Interesse zu prüfen, ob auch der Blutfarbstoff in eigentümlicher Weise durch das Chinin beeinflußt wird. Auch hierfür finden sich in den Arbeiten von Binz die ersten Ansätze. Ich entnehme dem Binz'schen Artikel „Chinarinden" (Eulenburgs Enzyklopädie 1885) folgenden Passus:

„Blut unmittelbar aus der Arterie über Quecksilber aufgefangen und mit ein wenig schwach basischem Chinin versetzt, ist nach einigen Tagen braun und zeigt im Spektrum außer schwachem Oxyhämoglobin ein starkes Band im Rot. Es ist das eine ähnliche Wirkung, wie man sie von dem Zusatz einer freien Mineralsäure erhält."

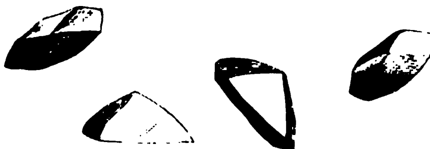
Mehr scheint über die Wirkung des Chinins auf den Blutfarbstoff nicht bekannt zu sein, wie mir auch Binz selbst auf meine Anfrage kürzlich mitzuteilen die Freundlichkeit hatte.

Ich schicke voraus, daß ich stets mit dem offizinellen Präparat von Chininum hydrochloricum gearbeitet habe. An spektroskopischen Apparaten benutzte ich das Browningsche Taschenspektroskop, und zur Bestimmung der Lage von Absorptionsstreifen nach Wellenlängen und Skalenteilen den Steinheilschen Apparat, wobei die Zahl 90 auf die Natrium- (D-) Linie eingestellt war.

1) Zentralblatt für Chirurgie. 1901. — Münchener medizinische Wochenschrift. 1902. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. 1903.

Mit schwachen Chininlösungen wie 1:100 habe ich nie deutliche Wirkungen auf den Blutfarbstoff beobachtet. In der Folge verwandte ich stets 15 bis 20 prozentige Lösungen von Chinin in destilliertem Wasser.[1]) Der Zusatz der Lösungen zum Blut ist immer erst nach Abkühlung der Lösung auf etwa 30° erfolgt. Die Chininlösung ist vor dem Zusatz zum Blut heiß zu filtrieren.

Ich ließ nun die Chininlösungen auf frisches Leichenblut einwirken; so zwar, daß nach dem Chininzusatz eine 20 prozentige Blutlösung entstand. Die Blutlösung zeigte im Spektroskop die beiden Streifen des Oxyhämoglobins und war schön rot. Nach zweimal 24 Stunden hatte das Blut einen braunrötlichen Farbenton angenommen, und ebenso wie Binz, konnte ich nunmehr neben den



Oxyhämoglobinstreifen ein breites Band im Rot feststellen. Dieses Band im Rot ist charakteristisch für die Chininwirkung auf den Blutfarbstoff. Aber das Band entspricht durchaus nicht dem Streifen, welcher durch Einwirkung freier Mineralsäuren auf Blut entsteht. Ich komme darauf weiter unten zurück.

Ich habe dann zu der so veränderten Blutlösung nochmals die gleiche Menge heiß gesättigter Chininlösung zugesetzt, wie zu Anfang. Und nun war nach weiteren drei bis vier Tagen die Farbe der Blutlösung eine vollkommen braune geworden. Im spektroskopischen Bilde waren die Oxyhämoglobinstreifen verschwunden. Nur das starke Band im Rot war geblieben. Vor allem aber konnte man jetzt die merkwürdige Entdeckung machen, daß in der Lösung eine Bildung braungoldiger, makroskopisch sichtbarer Kristalle begonnen hatte, die von Tag zu Tag zunahm. Ich bewahre mehrere solcher Lösungen auf. Die Kristallbildung wird allmählich sehr reichlich. Mikroskopisch finden sich in den Blutlösungen neben Chininnadeln und Blutkörperchenresten Kristalle, welche bei vollkommener Ausbildung etwa die Gestalt eines Mauerpfeileraufsatzes haben. Außerdem finden sich Zeltformen und andere unvollkommene Kristall-

---

1) Solche Mengen von Chinin lösen sich natürlich nur in heißem bezw. kochendem Wasser.

bildungen. Die einzelnen Kristallindividuen haben unter dem Mikroskop eine schwach gelbliche Farbe. In dicker Schicht zeigen die Kristalle jenen erwähnten braungoldigen Farbenton. Und weiter unten werden wir noch Konglomeratkrystalle von dunkelbraunroter Farbe kennen lernen. Die beigefügte Zeichnung gibt Kristallindividuen bei 100facher Vergrößerung wieder.

In hinreichend starker Schicht zeigen die makroskopisch sichtbaren, braungoldigen Kristalle, die sich in großer Menge am Boden und an den Wänden des Gefäßes absetzen, gleichfalls das schon mehrfach erwähnte Band im Rot. Diese dem bloßen Auge sichtbaren Kristalle sind natürlich schon als Conglomeratkristalle aufzufassen.

Läßt man Chinin in der gedachten Art auf Lösungen aus getrocknetem Blut einwirken, so erhält man ähnliche Resultate. Besonders interessant aber ist die Art der Chininwirkung auf kristallisiertes Acethämin. Ich benutzte zwei Sorten von Acethämin, deren eine aus Pferdeblut von mir selbst, deren andere aus Rinderblut von meinem Kollegen Dr. A. Schulz nach Nencki und Zaleski dargestellt war. Ich ließ auf ein Quantum dieser Kristalle 15 bis 20 prozentige Chininlösungen einwirken; und zwar wurden die Kristalle in den kochenden Lösungen (über dem Bunsenbrenner) zur Auflösung gebracht. Es entstanden klare, dunkelbräunliche Lösungen, die filtriert wurden. Spektroskopisch zeigten die Lösungen nur den breiten Streifen im Rot. Es konnte nun gar nicht mehr zweifelhaft sein, daß eben nur dieser eine Streifen dem durch Chinin veränderten Blutfarbstoff zukommt; hatten wir doch jetzt eine Lösung aus vollkommen reinem Material vor uns. Dem sauren Hämatin, das Binz wohl bei seinen Ausführungen im Auge gehabt hat, kommt bekanntlich ein anderes, mehrstreifiges Spektrum zu.[1]) Der Streifen im Rot beginnt bei den Chininblutlösungen mit einem schwächeren Schatten; in der Mitte ist er am stärksten, um dann nach rechts wieder schwächer zu werden. Im Browningschen Spektroskop erscheint der Streifen als gleichmäßig starkes Band. Das Band liegt zwischen den Fraunhoferschen Linien C und D und den Skalenteilen

$$7{,}7 - 8{,}7;$$
$$\lambda = 628 - 596.$$

1) Vergl. Ziemke und Müller, Archiv für Anatomie u. Physiologie. 1901. Der erste Streifen des sauren Hämatins ist schmaler als der des Chininblutspektrums und liegt weiter nach dem roten Ende des Spektrums zu.

Entsprechend der Wellenlänge 509 beginnt eine absolute Verınkelung.

In der Spektraltafel von Ziemke und Müller (l. c.) findet ɔh ein ganz ähnlich gelegenes Band unter der Bezeichnung: Neuıles Hämatin. Die genannten Autoren wollen dies neutrale Häatin nach V. Arnold[1]) hergestellt haben. Es ergibt sich aber ıs dem Studium der Arnoldschen Arbeit und aus neueren Unterchungen van Klaverens[2]) und Takayamas[3]), daß dies sogeınnte neutrale Hämatin ein zweistreifiges Spektrum besitzt und in eigentliches Hämatin ist. Die größte Ähnlichkeit besitzt das ıininblutband mit dem Spektrum 7 (Tafel III der zitierten Arbeit akayamas), ohne indessen, wie ich glaube, mit diesem Kathämoobin genannten Körper identisch zu sein. Ich habe das Spektrum ıs reinem Acethämin gewonnen und möchte den Körper daher als n Hämaitn ansprechen.

Läßt man die aus Acethämin gewonnenen dunkelbraunen (konntrierten und filtrierten) Lösungen einige Tage stehen, so heiden sich große, braunrötliche Konglomeratkristalle aus. Bei ırchfallendem künstlichen Licht zeigen diese großen Kristalle unter m Mikroskop einen prachtvollen, rubinendunkelroten Glanz und ektroskopisch das charakterische Band im Rot. Die Kristalle fallen lange aus, bis die vorher dunkelbraunen Lösungen fast vollımmen farblos geworden sind und kein Spektrum mehr zeigen. ıch einigen Tagen ist dieser Prozeß bei Zimmertemperatur bedigt. In Chininlösungen wieder aufgelöst erzeugen die Kristalle i gehöriger Konzentration das frühere Spektrum. Übrigens habe h solche großen Kristalle zuweilen auch bei Benutzung von Löngen aus altem getrockneten Blut bekommen, während die Kriılle aus frischem, auch aus älterem Leichenblut stets viel kleiner ısfielen. Zerkleinert man die Konglomeratkristalle, so zeigen die nzelnen Kristalle meist unvollkommene Formen, nur vereinzelt gegnet man solch vollendeten Formen, wie ich sie oben beschrien habe.

Ich begnüge mich damit, diese Tatsachen mitzuteilen. Ob wir hier mit einem besonderen, wohl charakterisierten Körper, etwa nem Chininhämatin zu tun haben, wage ich nicht zu entscheiden. denfalls belehrt uns das Spektroskop darüber, daß das Chinin

1) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 29.

2) Ibidam, Bd. 33.

3) Beiträge zur Toxikologie und gerichtlichen Medizin. Stuttgart. 1905.

le ist, den Blutfarbstoff charakteristisch zu verändern. Bei
istallbildung ist möglicherweise eine Verbindung des Chinins
n Eisen des Blutfarbstoffes im Spiele, die Kristalle geben jeden-
: Eisenreaktion. Wenn man rein dargestelltes salzsaures
porphyrin in heißkonzentrierter Chininlösung auflöst, so
as Chinin in Drusen von Chininnadeln wieder aus; Häma-
yrin ist ein eisenfreier Blutfarbstoff. Die Hämatoporphyrin-
wird farblos, und die Chinindrusen nehmen die schöne Lila-
; der Lösung an.

Druck von J. B. Hirschfeld, Leipzig.



